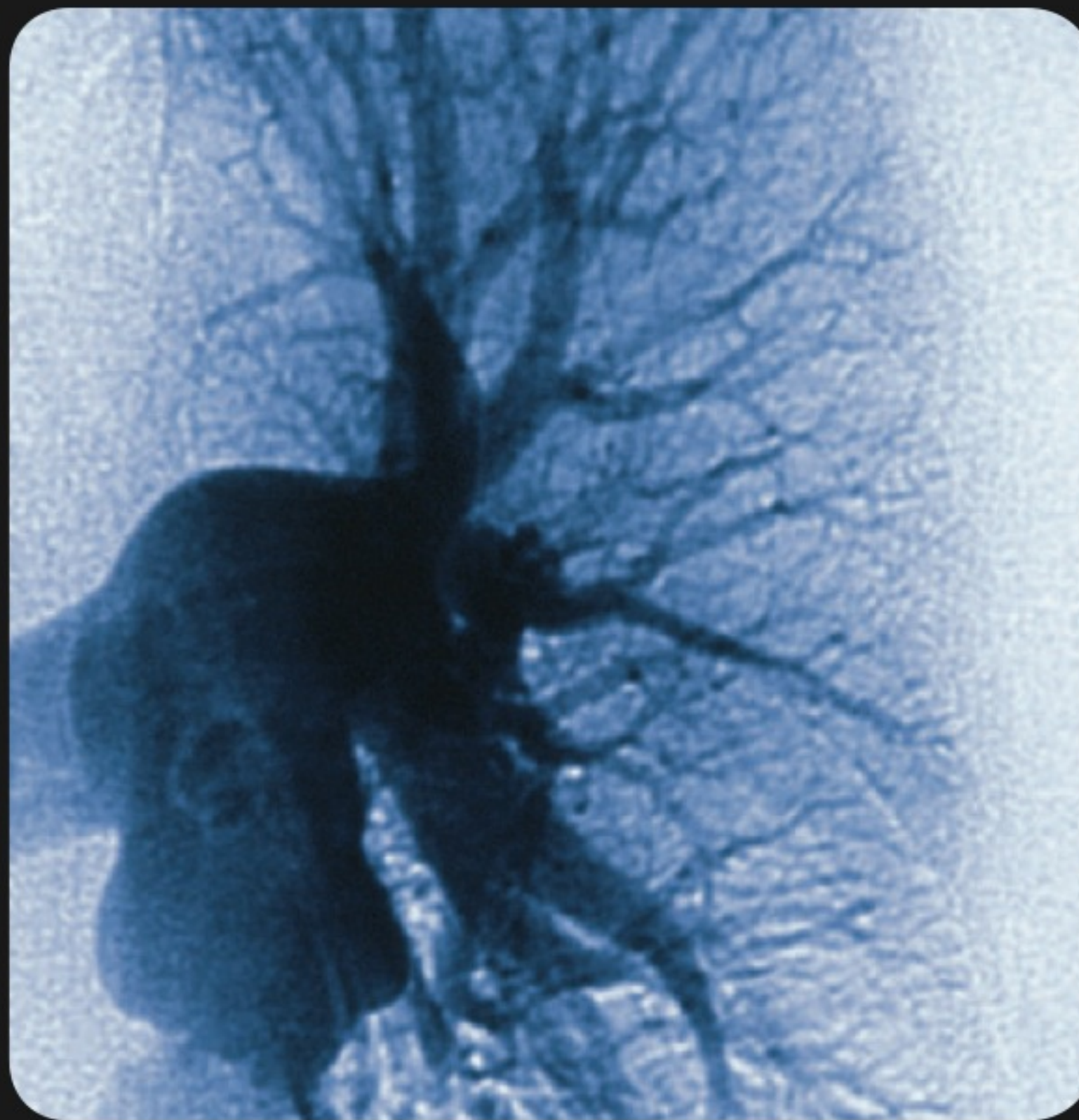


CURRENT

Diagnóstico e Tratamento



NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO

EDGAR V. LERMA
JEFFREY S. BERNIS
ALLEN R. NISSENSON

**Mc
Graw
Hill**



LANGE

Tradução:

Patrícia Lydie Voeux (Caps. 1-49, 53-56)
Paulo Henrique Machado (Caps. 50-52, 57-59)
Maria da Graça Toledo (iniciais, índice)

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Miguel Luis Graciano

Mestre em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo.
Pós-doutor pela Tulane University, EUA.
Professor adjunto de Medicina (Nefrologia) da Universidade Federal Fluminense.
Membro da Sociedade Brasileira de Nefrologia e da American Society of Nephrology.



L616c Lerma, Edgar V.

CURRENT nefrologia e hipertensão [recurso eletrônico] :
diagnóstico e tratamento / Edgar V. Lerma, Jeffrey S. Berns,
Allen R. Nissenson ; tradução: Patrícia Lydie Voeux, Paulo
Henrique Machado. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre :
AMGH, 2012.

Editado também como livro impresso em 2011.
ISBN 978-85-8055-068-9

1. Nefrologia. 2. Hipertensão. I. Berns, Jeffrey S.
II. Nissenson, Allen R. III. Título.

CDU 616.61

Um livro médico LANGE

CURRENT

Diagnóstico e Tratamento

NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO

Edgar V. Lerma, MD

Clinical Associate Professor of Medicine
Section of Nephrology
Department of Internal Medicine
University of Illinois at Chicago College
of Medicine/Associates in Nephrology, SC
Chicago, Illinois

Jeffrey S. Berns, MD

Professor of Medicine and Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine
Renal-Electrolyte and Hypertension Division
Philadelphia, Pennsylvania

Allen R. Nissenson, MD

Emeritus Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California
Chief Medical Officer
DaVita Inc.
El Segundo, California

Versão impressa
desta obra: 2011



AMGH Editora Ltda.

2012

Obra originalmente publicada sob o título CURRENT Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension, 1st edition
ISBN 0-07-144787-4 / 978-0-07-144787-3

Copyright © 2009, The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.
Portuguese-language translation copyright © 2011, AMGH Editora Ltda.
All rights reserved.

Capa: *Estúdio Castellani*

Preparação de originais: *Mário Élber dos Santos Cunha*

Leitura final: *Carla Romanelli*

Editoração eletrônica: *Estúdio Castellani*

Gerente editorial – Biociências: Letícia Bispo de Lima

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os editores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, nem os editores nem qualquer outra pessoa envolvida na preparação ou publicação desta obra garantem que as informações aqui contidas sejam, em todos os aspectos, exatas ou completas. Os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH Editora Ltda. (AMGH EDITORA é uma parceria entre
Artmed® Editora S.A. e MCGRAW-HILL EDUCATION.)
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 — Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

Adeera Levin, MD, FRCPC

Professor of Medicine, University of British Columbia,
Vancouver, British Columbia
Doença cardiovascular na doença renal crônica

Alan H. Wilkinson, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine
at UCLA, Los Angeles, California
Transplante renal

Ali J. Olyaei, PharmD

Associate Professor of Medicine, Oregon Health & Sciences
University, Portland, Oregon
Insuficiência renal aguda por agentes terapêuticos

Andrew J. Rees, MD

Marie Curie Professor, Institute of Clinical Pathology,
Medical University of Vienna, Vienna, Austria
*Síndrome de Goodpasture/doença por anticorpos antimembrana
basal glomerular*

Arthur H. Cohen, MD

Professor of Pathology and Professor of Medicine, UCLA
School of Medicine, Los Angeles, California
Discrasias dos plasmócitos

Beckie Michael, DO

Clinical Associate Professor of Medicine, Department
of Medicine/Nephrology, Jefferson Medical College,
Philadelphia, Pennsylvania
Uropatia obstrutiva

Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD

Professor of Medicine, Hospital Universitario, Universidad
del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela
Glomerulonefrite pós-infecciosa

Brenda B. Hoffman, MD

Associate Professor of Clinical Medicine,
Department of Medicine, University of
Pennsylvania School of Medicine,
Philadelphia, Pennsylvania
Diálise peritoneal

Brian Stephany, MD

Associate Staff, Department of Nephrology and Hypertension,
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Síndrome de lise tumoral

Bruce Molitoris, MD

Professor of Medicine, Department of Medicine, Division
of Nephrology, Indiana University School of Medicine,
Indianapolis, Indiana
Lesão renal aguda

Celso E. Gomez-Sanchez, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology, University
of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi
Hipertensão secundária: hipertensão endócrina

Clancy Howard, MD

Distúrbios do balanço hídrico: hiponatremia e hipernatremia

Clifford E. Kashtan, MD

Professor of Pediatrics, University of Minnesota Medical
School, Minneapolis, Minnesota
*Hematúrias familiares: síndrome de Alport e nefropatia da
membrana basal fina*

Cynthia C. Nast, MD

Professor of Pathology, Department of Pathology, David Geffen
School of Medicine at UCLA and Cedars-Sinai Medical
Center, Los Angeles, California
Microangiopatias trombóticas

Cynthia J. Denu-Ciocca, MD

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine,
University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Vasculites

Daniel C. Cattran, MD, FRCP(C)

Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto,
Ontario
Nefropatia membranosa

David H. Ellison, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology and
Hypertension, Oregon Health and Science University,
Portland, Oregon
Distúrbios do volume extracelular: hipovolemia e hipervolemia

David Martins, MD

Assistant Professor of Medicine, Charles Drew University,
Los Angeles, California
*Hipertensão em populações de alto risco: hipertensão
em afro-americanos*

Debbie S. Gipson, MD, MS

Associate Professor, UNC Kidney Center, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Glomeruloesclerose segmentar e focal

Dimitrios G. Oreopoulos, MD

Professor of Medicine, Toronto Western Hospital, Toronto, Canada
Envelhecimento e doença renal

Donald A. Feinfeld, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Beth Israel Medical Center — Albert Einstein College of Medicine, New York, New York
Envenenamentos e intoxicações

Edgar V. Lerma, MD

Clinical Associate Professor of Medicine, Section of Nephrology, Department of Medicine, University of Illinois at Chicago College of Medicine/Associates in Nephrology, S.C., Chicago, Illinois
Abordagem ao paciente com doença renal
Nefrite tubulointersticial aguda
Nefrite tubulointersticial crônica
Infecção do trato urinário

Elaine M. Worcester, MD

Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois
Nefrolitíase

Elaine S. Kamil, MD

Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Doença por lesão mínima

Eli A. Friedman, MD

Distinguished Teaching Professor, Department of Medicine — Renal Division, State University of New York (SUNY)-Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Nefropatia diabética

Emil A. Tanagho, MD

Chairman, Emeritus and Professor, Department of Urology, University of California at San Francisco, San Francisco, California
Nefropatia de refluxo

Fernando C. Fervenza, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota
Nefropatia membranosa

Florence Wong, MD, FRACP, FRCP(C)

Associate Professor, University of Toronto, Toronto, Ontario
Síndrome hepatorenal

Frank Liu, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Terapias contínuas de reposição renal

Fredric L. Coe, MD

Professor of Medicine, Nephrology Section, University of Chicago, Chicago, Illinois
Nefrolitíase

George L. Bakris, MD

Professor of Medicine, Pritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois
Hipertensão primária (essencial)

Gerald B. Appel, MD

Professor of Clinical Medicine, Nephrology Division, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Nefropatia pela imunoglobulina A e púrpura de Henoch-Schönlein

Gregg Y. Lipschik, MD

Clinical Associate Professor, Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Distúrbios do equilíbrio acidobásico: distúrbios acidobásicos respiratórios

Gregorio T. Obrador, MD, MPH

Dean, Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico
Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica

Hiep T. Nguyen, MD

Assistant Professor, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Nefropatia de refluxo

Howard Trachtman, MD

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, New Hyde Park, New York
Glomeruloesclerose segmentar e focal
Glomerulonefrite membranoproliferativa

Ira Kurtz, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Distúrbios do equilíbrio acidobásico: acidose metabólica

Isaac Teitelbaum, MD

Professor of Medicine, University of Colorado,
Aurora, Colorado
Síndrome nefrótica versus síndrome nefrítica

James E. Balow, MD

Professor of Medicine, Uniformed Services University
of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Nefrite do lúpus

James F. Winchester, MD

Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College
of Medicine, New York, New York
Envenenamentos e intoxicações

James P. Knochel, MD

Clinical Professor, Internal Medicine, University of
Texas Health Science Center at Dallas, Dallas, Texas
Rabdomiólise

Jean L. Holley, MD

Clinical Professor of Medicine, University of Illinois,
Urbana-Champaign, Urbana, Illinois
Gravidez e doença renal

Jeanne P. Macrae, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, Department of
Internal Medicine, State University of New York (SUNY)
Downstate College of Medicine, Brooklyn, New York
*Distúrbios do equilíbrio acidobásico: distúrbios acidobásicos
respiratórios*

Jeffrey A. Kraut, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine
at UCLA, Los Angeles, California
Distúrbios do equilíbrio acidobásico: acidose metabólica

Jeremy S. Leventhal, MD

Fellow in Nephrology, Division of Nephrology, Mount
Sinai School of Medicine, New York, New York
*Distúrbios glomerulares associados a infecções: nefropatia
associada ao HIV*

Joel D. Kopple, MD

Professor of Medicine and Public Health, Division
of Nephrology and Hypertension, David Geffen
School of Medicine at UCLA, Torrance, California
*Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica: problemas
nutricionais*

John H. Galla, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Cincinnati,
Cincinnati, Ohio
Distúrbios do equilíbrio acidobásico: alcalose metabólica

Jon I. Scheinman, MD

Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology,
University of Kansas, Kansas City, Kansas
Nefropatia falciforme

Joseph V. Nally, Jr., MD

Professor of Medicine, Department of Nephrology
and Hypertension, Glickman Urological and Kidney
Institute at the Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Hipertensão secundária: hipertensão renovascular

Julian Segura, MD

Hipertensão refratária

Julie Yabu, MD

Assistant Clinical Professor, University of California
at San Francisco, San Francisco, California
Transplante renal

Kamaljit Singh, MD

Assistant Professor of Medicine, Rush University Medical
Center, Chicago, Illinois
Infecção do trato urinário

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, PhD, MPH

Associate Professor of Medicine, Pediatrics and
Epidemiology, UCLA Schools of Medicine & Public
Health, Torrance, California
*Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica: problemas
nutricionais*

Kar Neng Lai, MBBS, MD

Chair of Medicine, Department of Medicine, University of
Hong Kong, Hong Kong, China
*Distúrbios glomerulares associados a infecções: glomerulonefrite
associada à hepatite*

Keith A. Hruska, MD

Professor of Pediatrics, Internal Medicine, Cell Biology
and Physiology, Division of Biology and Biomedical
Sciences, Washington University in St. Louis School
of Medicine, St. Louis, Missouri
*Distúrbios do balanço do fósforo: hipofosfatemia
e hiperfosfatemia*

Keith C. Norris, MD

Professor of Medicine, Charles Drew University,
Los Angeles, California
*Hipertensão em populações de alto risco: hipertensão
em afro-americanos*

Laura Kooienga, MD

Renal Fellow, University of Colorado School of Medicine,
Denver, Colorado
Síndrome nefrótica versus síndrome nefrítica

Luis M. Ruilope, MD

Professor of Medicine, Complutense University,
Madrid, Spain
Hipertensão refratária

Maarten W. Taal, MBChB, MD

Special Lecturer, University of Nottingham Medical School
at Derby, Derby, England
Reduzindo a velocidade de progressão da doença renal crônica

Mark A. Perazella, MD

Associate Professor of Medicine, Yale University School
of Medicine, New Haven, Connecticut
AINE e os rins: insuficiência renal aguda

Martin J. Schreiber, Jr., MD

Chairman, Nephrology and Hypertension, Glickman
Urological and Kidney Institute at the Cleveland Clinic,
Cleveland, Ohio
Síndrome de lise tumoral

Meryl Waldman, MD

Nephrologist, Kidney Disease Section, National Institutes of
Health (NIH), National Institute of Diabetes and Digestive
and Kidney Diseases (NIDDK), Bethesda, Maryland
*Distúrbios do balanço do magnésio: hipomagnesemia e
hipermagnesemia*
*Nefropatia pela imunoglobulina A e púrpura de
Henoch-Schönlein*

Michael Emmett, MD

Clinical Professor of Medicine, Department of Internal
Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas
Distúrbios do balanço de potássio: hipopotassemia e hiperpotassemia

Michael J. Ross, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Nephrology,
Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
*Distúrbios glomerulares associados a infecções: nefropatia
associada ao HIV*

Michael R. Rudnick, MD

Associate Professor of Medicine, University of Pennsylvania
School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Nefropatia induzida por contraste

Michael R. Wiederkehr, MD, FRCP

Professor, Department of Nephrology, Baylor University
Medical Center, Dallas, Texas
Distúrbios do balanço de potássio: hipopotassemia e hiperpotassemia

Michael V. Rocco, MD, MSCE

Vardaman M. Buckalew Jr. Professor, Department of
Medicine, Section on Nephrology, Wake Forest University
School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Hemodiálise

Muhammad Sohail Yaqub, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, Indiana University
School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Lesão renal aguda

Nada B. Dimkovic, MD

Professor, Toronto Western Hospital, Toronto, Canada
Envelhecimento e doença renal

Nadia Zalunardo, MD, FRCP(C)

Clinical Assistant Professor, Division of Nephrology,
University of British Columbia, Vancouver,
British Columbia
Doença cardiovascular na doença renal crônica

Patrick H. Nachman, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology
and Hypertension, School of Medicine, University of
North Carolina Kidney Center, Chapel Hill,
North Carolina
Vasculites

Peter D. Hart, MD

Associate Professor of Medicine, Rush University
Medical Center, Chicago, Illinois
Hipertensão primária (essencial)

Phuong-Chi T. Pham, MD

Associate Clinical Professor of Medicine,
David Geffen School of Medicine at UCLA,
Los Angeles, California
Transplante renal

Phuong-Thu T. Pham, MD

Associate Professor of Medicine, David Geffen School of
Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Transplante renal

Phyllis August, MD, MPH

Professor of Research in Medicine, Weill Cornell Medical
College, New York, New York
*Hipertensão em populações de alto risco: hipertensão
na gravidez*

Priya Anantharaman, MD

Assistant Professor of Medicine, Robert Byrd Health
Sciences Center — West Virginia University,
Morgantown, West Virginia
Gravidez e doença renal

Priya Kalahasti, MD

Clinical Associate, Department of Nephrology and
Hypertension, Cleveland Clinic Foundation,
Cleveland, Ohio
Hipertensão secundária: hipertensão renovascular

Qi Qian, MD

Assistant Professor, Mayo Clinic School of Medicine,
Rochester, Minnesota
Doenças císticas do rim

Ravindra Mehta, MD

Professor of Clinical Medicine, Division of Nephrology,
University of California, San Diego Medical Center,
San Diego, California
Terapias contínuas de reposição renal

Rebecca J. Schmidt, DO

Professor, Department of Medicine, Section of
Nephrology, West Virginia University School of
Medicine, Morgantown, West Virginia
Gravidez e doença renal

Richard J. Glassock, MD

Emeritus Professor of Medicine, David Geffen School
of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Discrasias dos plasmócitos

Robert J. Desnick, PhD, MD

Professor and Chairman, Department of Genetics and
Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine,
New York, New York
Doença de Fabry

Robert Provenzano, MD

Associate Clinical Professor of Medicine, Wayne State
University School of Medicine, Detroit, Michigan
Anemia e doença renal crônica

Ronald Villareal, MD

Nephrology Fellow, University of Illinois at Chicago,
Chicago, Illinois
Infecção do trato urinário

Sampath Kumar, MD

Clinical Instructor, Rush University Medical Center,
Chicago, Illinois
Infecção do trato urinário

Sergio Mezzano, MD

Professor of Medicine, Division of Nephrology,
Universidad Austral Valdivia, Valdivia, Chile
Glomerulonefrite pós-infecciosa

Sey M. Lau, MD

Special Fellow in Nephrology, Department of Nephrology
and Hypertension, Cleveland Clinic Foundation,
Cleveland, Ohio
*Hipertensão secundária: hipertensão
renovascular*

Shahriar Moossavi, MD, PhD

Assistant Professor Internal Medicine/Nephrology,
Division of Nephrology, Wake Forest University
Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina
Hemodiálise

Sharon G. Adler, MD

Professor and Chief, Division of Nephrology and
Hypertension, David Geffen School of Medicine
at UCLA and Cedars-Sinai Medical Center,
Los Angeles, California
Microangiopatias trombóticas

Sian Finlay, MD

Consultant in Acute Medicine, Acute Medicine,
Dumfries and Galloway Royal Infirmary,
Lockerbie, Scotland
*Síndrome de Goodpasture/doença por anticorpos
antimembrana basal glomerular*

Sidney Kobrin, MD

Professor, Renal Division, Hospital of the University
of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
*Distúrbios do balanço do magnésio: hipomagnesemia
e hipermagnesemia*

Stanley Goldfarb, MD

Professor of Medicine, Renal Electrolyte and Hypertension
Division, University of Pennsylvania School of Medicine,
Philadelphia, Pennsylvania
*Distúrbios do balanço do cálcio: hipercalcemia
e hipocalcemia*

Stephen R. Ash, MD

Director of Research, Ash Access Technology, Inc.,
Lafayette, Indiana
*Nefrologia intervencionista: procedimentos com cateteres
para diálise peritoneal*

Steven Brunelli, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts
Nefropatia induzida por contraste

Sydney C.W. Tang, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Department of Medicine,
The University of Hong Kong, Hong Kong, China
*Distúrbios glomerulares associados a infecções: glomerulonefrite
associada à hepatite*

Theodore F. Saad, MD

Professor, Nephrology, Christiana Care Health Systems,
Newark, Delaware
*Nefrologia intervencionista: procedimentos
endovasculares*

Tiina Podymow, MD

Associate Professor, Nephrology, McGill University,
Montreal, Quebec

Hipertensão em populações de alto risco: hipertensão na gravidez

Tomas Berl, MD

Professor of Medicine, University of Colorado,
Denver, Colorado

Distúrbios do balanço hídrico: hiponatremia e hipernatremia

Vicente E. Torres, MD, PhD

Professor of Medicine, Department of Nephrology
and Hypertension, Mayo Clinic School of Medicine,
Rochester, Minnesota

Doenças císticas do rim

William G. Goodman, MD

Osteodistrofia renal

William J. Elliott, MD, PhD

Professor of Preventive Medicine, Internal Medicine
and Pharmacology, Rush Medical College of Rush
University at Rush University Medical Center,
Chicago, Illinois

*Hipertensão secundária: abordagens gerais, coarctação da aorta,
apneia do sono, emergências e urgências hipertensivas*

William M. Bennett, MD

Professor of Medicine (retired), Oregon Health & Sciences
University, Portland, Oregon

Insuficiência renal aguda por agentes terapêuticos

Yalemzewd Woredikal, MD

Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine
— Renal Division, State University of New York (SUNY)
— Downstate Medical Center, Brooklyn, New York

Nefropatia diabética

Prefácio

Esta 1ª edição reúne informação prática, atualizada e validada por especialistas sobre o cuidado de pacientes com doenças envolvendo os rins e hipertensão. Temas como diálise e transplante também são contemplados, bem como novas áreas de especialização, como nefrologia intensiva e nefrologia intervencionista. Ao enfatizar os aspectos clínicos do cuidado renal e apresentar, em uma única fonte, os princípios básicos importantes à área, torna-se um guia prático para diagnóstico, compreensão e tratamento dos problemas clínicos de todos os pacientes adultos — tudo isso em um formato de leitura agradável e que facilita a localização das informações.

PÚBLICO-ALVO

Seguindo a tradução da série CURRENT, este novo livro abrange as informações mais atuais dos principais temas da área, com uma linguagem concisa, proporcionando ao leitor uma visão completa do assunto. Para estudantes de medicina, servirá como uma introdução à especialidade de nefrologia e um excelente recurso para referência e revisão. Residentes de medicina interna (e outras especialidades) e, mais especificamente, residentes de nefrologia apreciarão as descrições detalhadas de doenças e de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Médicos internistas, de medicina da família, hospitalistas, enfermeiros e demais profissionais da saúde que trabalham com pacientes com doenças renais encontrarão uma referência útil sobre diferentes aspectos do tratamento em medicina renal.

ABRANGÊNCIA

Cinquenta e nove capítulos cobrem uma ampla variedade de tópicos, incluindo distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, insuficiência renal aguda e crônica, doenças glomerulares e tubulointersticiais, hipertensão, doenças sistêmicas com manifestações renais, terapias de reposição renal, transplante renal, nefrologia geriátrica e nefrologia intervencionista.

Essas e muitas outras doenças são abordadas de maneira clara e concisa: encontrando um ponto de equilíbrio entre integralidade e conveniência, a obra enfatiza os aspectos práticos do diagnóstico clínico e o manejo do paciente, ao mesmo tempo que proporciona uma discussão abrangente de fisiopatologia e ciência básica e clínica relevante. O projeto gráfico foi elaborado para facilitar a localização das informações necessárias no dia a dia do profissional, desde diagnóstico, exames, processos de doença até estratégias de manejo e de tratamento.

Ao reunir as características descritas, *CURRENT Nefrologia e hipertensão: diagnóstico e tratamento* atenderá o médico que necessita de uma fonte rápida de consulta na clínica, bem como servirá como uma referência acessível para revisão completa da especialidade para exames e concursos

AGRADECIMENTOS

Agradecemos nossos autores colaboradores por dedicarem seu precioso tempo e oferecerem seu onhecimento como especialistas para a concretização deste livro. Eles contribuíram com incontáveis horas de trabalho, lendo e revisando regularmente a literatura nesta especialidade: sem dúvida, nos beneficiamos de sua sabedoria clínica e seu comprometimento.

Estamos especialmente gratos a dois autores que ajudaram a revisar e organizar seções selecionadas do livro: Dra. Sharon Adler, por suas valiosas contribuições para os capítulos sobre doenças glomerulares, e Dr. George Bakris, por recomendar colaboradores excelentes para os capítulos sobre hipertensão.

Queremos agradecer, também, Harriet Lebowitz, por sua ajuda experiente na administração do fluxo de manuscritos e materiais entre os autores dos capítulos, os editores e a editora. Sua atenção aos detalhes foi extremamente útil. Este livro não teria sido concluído sem a ajuda de Arline Keith, Mary Saggese, Satvinder Kaur e, é claro, o suporte resolutivo de James Shanahan.

Edgar V. Lerma, MD
Jeffrey S. Berns, MD
Allen R. Nissenson, MD

Sumário

1 Abordagem ao paciente com doença renal 1

Edgar V. Lerma, MD

Seção I. Distúrbios hidroeletrólíticos

2 Distúrbios do volume extracelular: hipovolemia e hipervolemia 7

David H. Ellison, MD

3 Distúrbios do balanço hídrico: hiponatremia e hipernatremia 22

Clancy Howard, MD, e Tomas Berl, MD

4 Distúrbios do balanço de potássio: hipopotassemia e hiperpotassemia 32

Michael Emmett, MD

5 Distúrbios do equilíbrio acidobásico 42

John H. Galla, MD, Ira Kurtz, MD,
Jeffrey A. Kraut, MD, Gregg Y. Lipschik, MD,
e Jeanne P. Macrae, MD

Alcalose metabólica 42

John H. Galla, MD

Acidose metabólica 45

Ira Kurtz, MD, e Jeffrey A. Kraut, MD

Distúrbios acidobásicos respiratórios 54

Gregg Y. Lipschik, MD, e

Jeanne P. Macrae, MD

6 Distúrbios do balanço do cálcio: hipercalcemia e hipocalcemia 60

Stanley Goldfarb, MD

7 Distúrbios do balanço do fósforo: hipofosfatemia e hiperfosfatemia 69

Keith A. Hruska, MD

8 Distúrbios do balanço do magnésio: hipomagnesemia e hipermagnesemia 79

Meryl Waldman, MD, e
Sidney Koblin, MD

Seção II. Insuficiência renal aguda

9 Lesão renal aguda 89

Muhammad Sohail Yaqub, MD, e Bruce A.
Molitoris, MD

10 Síndrome hepatorenal 99

Florence Wong, MD, FRACP, FRCP(C)

11 Rabdomiólise 109

James P. Knochel, MD

12 Nefropatia induzida por contraste 113

Steven Brunelli, MD, e Michael R. Rudnick, MD, FACP

13 Síndrome de lise tumoral 117

Brian Stephany, MD, e Martin Schreiber, Jr., MD

14 Insuficiência renal aguda por agentes terapêuticos 124

Ali J. Olyaei, PharmD, e William M. Bennett, MD

15 AINE e os rins: insuficiência renal aguda 138

Mark A. Perazella, MD

16 Uropatia obstrutiva 146

Beckie Michael, DO

Seção III. Insuficiência renal crônica

17 Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica 149

Gregorio T. Obrador, MD, MPH

18 Anemia e doença renal crônica 155

Robert Provenzano, MD, FACP

19 Doença cardiovascular na doença renal crônica 160

Nadia Zalunardo, MD, FRCPC, e
Adeera Levin, MD, FRCPC

20 Osteodistrofia renal 170*William G. Goodman, MD***21 Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica: problemas nutricionais 181***Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, PhD, MPH, e Joel D. Kopple, MD***22 Reduzindo a velocidade de progressão da doença renal crônica 201***Maarten W. Taal, MBChB, MD***Seção IV. Doenças glomerulares****23 Síndrome nefrótica versus síndrome nefrítica 211***Isaac Teitelbaum, MD, e Laura Kooienga, MD***24 Doença por lesão mínima 217***Elaine S. Kamil, MD***25 Glomeruloesclerose segmentar e focal 222***Debbie S. Gipson, MD, MSPH, e Howard Trachtman, MD***26 Nefropatia membranosa 229***Fernando C. Fervenza, MD, PhD, e Daniel C. Cattran, MD, FRCP (C)***27 Nefropatia pela imunoglobulina A e púrpura de Henoch-Schönlein 242***Meryl Waldman, MD, e Gerald B. Appel, MD***28 Glomerulonefrite membranoproliferativa 249***Howard Trachtman, MD***29 Síndrome de Goodpasture/doença por anticorpos antimembrana basal glomerular 255***Sian Finlay, MD, e Andrew J. Rees, MD***30 Glomerulonefrite pós-infecciosa 259***Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD, e Sergio Mezzano, MD***31 Vasculites 265***Patrick H. Nachman, MD, e Cynthia J. Denu-Ciocca, MD***32 Nefrite do lúpus 276***James E. Balow, MD***33 Discrasias dos plasmócitos 281***Richard J. Glassock, MD, e Arthur H. Cohen, MD***34 Microangiopatias trombóticas 288***Cynthia C. Nast, MD, e Sharon G. Adler, MD***35 Distúrbios glomerulares associados a infecções 296***Jeremy S. Leventhal, MD, Michael J. Ross, MD, Kar Neng Lai, MBBS, MD, e Sydney Tang, MD, PhD***Nefropatia associada ao HIV 296***Jeremy S. Leventhal, MD, e Michael J. Ross, MD***Glomerulonefrite associada à hepatite 302***Kar Neng Lai, MBBS, MD, e Sydney Tang, MD, PhD***Seção V. Doenças tubulointersticiais****36 Nefrite tubulointersticial aguda 313***Edgar V. Lerma, MD***37 Nefrite tubulointersticial crônica 320***Edgar V. Lerma, MD***38 Infecção do trato urinário 329***Kamaljit Singh, MD, Sampath Kumar, MD, Ronald Villareal, MD, e Edgar V. Lerma, MD***39 Nefropatia de refluxo 337***Hiep T. Nguyen, MD, e Emil A. Tanagho, MD***40 Nefrolitíase 345***Elaine M. Worcester, MD, e Fredric L. Coe, MD*

Seção VI. Hipertensão**41 Hipertensão primária (essencial) 353***Peter D. Hart, MD, e George L. Bakris, MD***42 Hipertensão secundária 359***William J. Elliott, MD, PhD, Priya Kalahasti, MD, Sey M. Lau, MD, Joseph V. Nally, Jr., MD, e Celso E. Gomez-Sanchez, MD***Abordagens gerais 359***William J. Elliott, MD, PhD***Hipertensão renovascular 359***Priya Kalahasti, MD, Sey M. Lau, MD, e Joseph V. Nally, Jr., MD***Hipertensão endócrina 366***Celso E. Gomez-Sanchez, MD***Coarctação da aorta 372***William J. Elliott, MD, PhD***Apneia do sono 373***William J. Elliott, MD, PhD***43 Hipertensão em populações de alto risco 374***David Martins, MD, Keith Norris, MD, Tiina Podymow, MD, e Phyllis August, MD, MPH***Hipertensão em afro-americanos 374***David Martins, MD, e Keith Norris, MD***Hipertensão no idoso 379****Hipertensão na gravidez 382***Tiina Podymow, MD, e Phyllis August, MD, MPH***44 Hipertensão refratária 394***Luis M. Ruilope, MD, e Julian Segura, MD***45 Emergências e urgências hipertensivas 401***William J. Elliott, MD, PhD***Seção VII. Doenças císticas e genéticas do rim****46 Doenças císticas do rim 405***Qi Qian, MD, e Vicente E. Torres, MD, PhD***47 Hematúrias familiares: síndrome de Alport e nefropatia da membrana basal fina 422***Clifford E. Kashtan, MD***48 Doença de Fabry 426***Robert J. Desnick, PhD, MD***49 Nefropatia falciforme 430***Jon I. Scheinman, MD***Seção VIII. Terapia de reposição renal****50 Hemodiálise 437***Michael V. Rocco, MD, MSCE, e Shahriar Moossavi, MD, PhD***51 Diálise peritoneal 444***Brenda B. Hoffman, MD***52 Terapias contínuas de reposição renal 453***Frank Liu, MD, e Ravindra Mehta, MD***53 Transplante renal 463***Phuong-Thu Pham, MD, Julie Yabu, MD, Phuong-Chi Pham, MD, e Alan H. Wilkinson, MD, FRCP***Seção IX. Doença renal em populações especiais****54 Nefropatia diabética 483***Yalemzewd Woredekal, MD, e Eli A. Friedman, MD***55 Gravidez e doença renal 492***Priya Anantharaman, MD, Rebecca J. Schmidt, DO, e Jean L. Holley, MD***56 Envelhecimento e doença renal 507***Nada B. Dimkovic, MD, e Dimitrios G. Oreopoulos, MD***Seção X. Tópicos especiais em nefrologia****57 Nefrologia intervencionista: procedimentos endovasculares 517***Theodore F. Saad, MD***58 Nefrologia intervencionista: procedimentos com cateteres para diálise peritoneal 529***Stephen R. Ash, MD, FACP***59 Envenenamentos e intoxicações 540***James F. Winchester, MD, e Donald A. Feinfeld, MD***Índice 547**

Abordagem ao paciente com doença renal

Edgar V. Lerma, MD

1

► Considerações gerais

O paciente que apresenta doença renal pode ser atendido inicialmente de modo ambulatorial ou como internado. Alguns pacientes podem ser encaminhados devido à presença de anormalidades no exame de urina, como hematúria ou proteinúria, que podem ter sido descobertas incidentalmente durante avaliação clínica de rotina ou como parte de exigência inicial para emprego. Dependendo do estágio da doença renal, esses pacientes podem apresentar edema leve ou prurido generalizado, bem como sinais e sintomas mais avançados de uremia, tais como diminuição do apetite, perda de peso e mesmo alterações do nível de consciência. Em geral, os sinais e os sintomas de pacientes com doença renal tendem a ser inespecíficos (Quadro 1.1). Outros ainda podem exibir apenas uma elevação dos níveis séricos de creatinina.

Para reduzir as possibilidades no diagnóstico diferencial, é necessário estabelecer, em primeiro lugar, se a doença é de natureza aguda, subaguda ou crônica. Todavia, observa-se habitualmente uma superposição nesses estágios, o que, algumas vezes, não fica exatamente bem definido. Com toda certeza, o paciente com elevação dos níveis séricos de creatinina, os quais estavam normais há alguns dias, tem uma apresentação aguda, enquanto o que apresenta níveis séricos previamente elevados de creatinina, que foram aumentando de maneira constante no decorrer dos últimos meses a anos, possui uma doença crônica. Com frequência, é comum a ocorrência de exacerbações agudas da doença renal crônica.

O aspecto seguinte diz respeito ao segmento ou componente da anatomia renal acometido. O comprometimento é subdividido em pré-renal, pós-renal ou renal (Quadro 1.2).

A doença pré-renal refere-se a qualquer processo capaz de diminuir a perfusão renal, como depleção do volume intravascular, hipotensão, perda maciça de sangue ou sequestro de líquidos no terceiro espaço; também pode ser causada por insuficiência cardíaca congestiva, na qual a diminuição do volume circulante efetivo reduz o fluxo sanguíneo para os rins (ver o Cap. 9).

A doença pós-renal refere-se a qualquer obstrução impedindo o fluxo urinário através do trato urinário. Entre os exemplos,

destacam-se a hipertrofia prostática benigna ou a neoplasia maligna cervical (ver o Cap. 16).

O comprometimento renal é, ainda, subdividido em doença vascular, glomerular (ver os Caps. 23 a 35) ou tubulointersticial (ver os Caps. 36 e 37), dependendo do segmento acometido.

► Avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG)

O método mais comum de avaliação da função renal consiste na estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG), taxa essa que fornece uma medida aproximada do grau de função renal. No indivíduo normal, a TFG diária situa-se na faixa de 150 a 250 $\ell/24$ h ou 100 a 120 $\text{m}\ell/\text{min}/1,73$ m^2 da área da superfície corporal. Ocorre diminuição da TFG nos indivíduos com disfunção renal, e a sua determinação é utilizada para monitorar a função renal em pacientes com doença renal crônica. A TFG também é utilizada para determinar o momento apropriado para o início da terapia de reposição renal.

Na atualidade, dispõe-se de vários métodos para medir a TFG, como a concentração sérica de creatinina, a depuração de creatinina de 24 h, bem como equações de estimativas, como a fórmula de Cockcroft-Gault e a do estudo de modificação da dieta na doença renal (MDRD, na sigla em inglês) (Quadro 1.3).

O uso exclusivo dos níveis séricos de creatinina para estimar a função renal não é acurado por vários motivos. Em primeiro lugar, uma pequena quantidade de creatinina é normalmente secretada pelos túbulos, quantidade que tende a aumentar com o declínio progressivo da função renal, superestimando, dessa maneira, o verdadeiro valor da TFG. De modo semelhante, existem diversos fatores que aumentam o nível sérico de creatinina sem afetar verdadeiramente a função renal, como o consumo dietético de carne (proteína), o volume da massa muscular e o uso de medicações que interferem na secreção tubular da creatinina, como a cimetidina, a trimetoprima e a probenecida. Os pacientes idosos, os com caquexia, os amputados, e aqueles com lesão ou doença da medula espinhal tendem a apresentar menos massa muscular e, portanto, valores mais baixos da creatinina sérica (Quadro 1.4).

Quadro 1.1 Sinais e sintomas na apresentação dos pacientes com doença renal

Fatigabilidade fácil
 Diminuição do apetite
 Náuseas e vômitos
 Prurido generalizado
 Dispneia
 Transtornos do sono
 Hesitação e urgência urinárias ou polaciúria
 Hematúria microscópica ou macroscópica
 Proteinúria
 Urina de aspecto espumoso
 Dor lombar, principalmente unilateral (pode ser bilateral)
 Alterações do nível de consciência (p. ex., confusão)
 Palidez
 Perda ou ganho de peso
 Edema com cacifo dos membros inferiores
 Ascite
 Edema ou congestão pulmonar
 Derrames pleural ou pericárdico
 Pericardite
 Hipertensão não controlada

A coleta de urina de 24 h é utilizada para determinar a depuração da creatinina. Obviamente, sua principal limitação é ser trabalhosa, e, em particular no indivíduo idoso ou naqueles com incontinência fecal ou urinária, uma coleta de urina tanto incompleta quanto prolongada (mais de 24 h) tende a fornecer informações errôneas.

Para determinar se a coleta de urina de 24 h é completa, utiliza-se a seguinte referência:

Para os homens, creatinina urinária \times volume urinário
 = 20 a 25 mg/kg/24 h

Para as mulheres, creatinina urinária \times volume urinário
 = 15 a 20 mg/kg/24 h

Um método comum de avaliação da TFG consiste em utilizar equações de estimativa:

Fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Depuração da creatinina} = \frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina plasmática} \times 72}$$

Em virtude da menor massa muscular nas mulheres, a depuração da creatinina é multiplicada por um fator de 0,85 para obter a TFG estimada.

Essa fórmula também possui limitações (p. ex., tende a superestimar a TFG em pacientes com obesidade mórbida e/ou edema significativo).

Quadro 1.2 Causas da insuficiência renal aguda

Pré-renais

Depleção do volume intravascular
 Perda de sangue
 Perdas gastrintestinais (p. ex., vômitos, diarreia)
 Sequestro no terceiro espaço ou redistribuição de líquidos (p. ex., queimaduras, pancreatite)
 Hipotensão
 Infarto do miocárdio
 Sepses
 Diminuição da perfusão renal
 Insuficiência cardíaca congestiva
 Estenose da artéria renal
 Medicamentos (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina e diuréticos no contexto da depleção de volume)

Renais

Glomerular
 Glomerulonefrite rapidamente progressiva, púrpura trombocitopênica trombótica
 Tubular
 Necrose tubular aguda
 Isquêmica
 Nefrotóxica
 Endógena: rabdomiólise
 Exógena: nefropatia por meio de contraste radiológico, aminoglicosídeos, cisplatina
 Intersticial
 Nefrite tubulointersticial aguda (p. ex., fármacos — antibióticos —, infecções)
 Vascular
 Vasculites (p. ex., doenças mediadas por ANCA, trombose da artéria/veia renal)

Pós-renais

Uropatia obstrutiva
 Intrínseca: nefrolitíase, necrose papilar, doenças da próstata/bexiga
 Extrínseca: fibrose retroperitoneal, carcinoma cervical

ECA, enzima conversora de angiotensina; ANCA, anticorpo anticitoplasmático de neutrófilos.

Fórmula da MDRD:

$$\text{TFG} = 175 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times [0,742 \text{ para as mulheres}] \times [1,21 \text{ para os indivíduos negros}]^*$$

Trata-se da fórmula recomendada para o estadiamento da doença renal crônica (DRC). Com base em relatos recentemente publicados, a fórmula da MDRD é razoavelmente precisa em pacientes com DRC estável. À semelhança da fórmula de Cockcroft-Gault, não parece acurada em indivíduos com obesidade mórbida, indivíduos normais e populações de etnicidades diferentes fora dos EUA. Nessas populações, a fórmula da MDRD tende a superestimar a TFG devido a diferenças na massa corporal e nos hábitos alimentares.

* N.R.T.: valor do multiplicador 175 na fórmula do MDRD deve ser empregado apenas quando a dosagem de creatinina for prolongada com calibração por espectroscopia de massa de diluição isotópica. Caso contrário, o multiplicador empregado deve ser o 186.

Quadro 1.3 Métodos para estimar a função renal**Creatinina sérica**

Não é precisa nos estágios inicial ou avançado da doença renal
Afetada pela idade, sexo, massa muscular e algumas medicações

Depuração da creatinina da urina de 24 h

Trabalhosa
Pode subestimar a TFG verdadeira

Equações de estimativa

Fórmula de Cockcroft-Gault

Depende muito da creatinina sérica (ver acima), fórmula do estudo de MDRD

Não foi testada em diferentes populações, como, por exemplo, idosos e indivíduos obesos, ou outros grupos étnicos específicos

Depuração radioisotópica

A melhor medida da TFG
Invasiva
Utiliza radioisótopos
Disponível apenas em certas instituições acadêmicas

TFG, taxa de filtração glomerular; MDRD, modificação da dieta na doença renal.

Achados clínicos**A. Sinais e sintomas**

Em sua maioria, os pacientes com doença renal são assintomáticos, e os exames de rotina só incidentalmente revelam resultados laboratoriais anormais, como, por exemplo, níveis séricos elevados de creatinina e/ou achados anormais no exame de urina.

Quanto aos pacientes com doença renal sintomática, os sintomas são, em sua maior parte, inespecíficos (ver o Quadro 1.1) e podem ser atribuídos a praticamente qualquer órgão

Quadro 1.4 Fatores capazes de afetar os níveis de ureia e creatinina independentemente da função renal¹**Aumento da ureia**

Aporte elevado de proteínas (p. ex., dieta rica em carne, hiperalimentação)
Sangramento gastrointestinal
Corticosteroides
Tetraciclina
Estado catabólico elevado

Aumento da creatinina

Aporte elevado de proteína (p. ex., suplementos de creatina)
Trimetoprima
Cimetidina (bloqueia a secreção tubular de creatinina)
Cetonas (interferem na reação de Jaffe, usada em alguns laboratórios para medir a creatinina)

¹Em geral, são observados baixos níveis de ureia e creatinina em indivíduos com menor massa muscular, como, por exemplo, nos casos de doenças de consumo muscular e amputados.

do corpo. São exemplos os sintomas constitucionais, como fraqueza generalizada, falta de energia, diminuição do apetite, dispneia e dificuldade para dormir. Alguns pacientes podem apresentar sintomas atribuíveis ao trato urinário, como hematuria macroscópica ou desconforto no flanco. Embora as anormalidades da micção, como urgência ou polaciúria, possam geralmente indicar uma patologia urológica de base, também são observadas em infecções e doenças inflamatórias que acometem o trato urinário.

B. Achados laboratoriais

1. Exame de urina — Constitui o exame complementar mais importante realizado no paciente com doença renal. Nos homens, a amostra de urina é obtida com uma coleta do jato médio; nas mulheres, os grandes lábios devem ser limpos e, a seguir, separados para evitar a contaminação. Uma vez coletada, a amostra de urina deve ser examinada em 60 min após a micção.

Inicialmente, efetua-se um exame com fita reagente, o que inclui a determinação da densidade específica da urina, pH, proteína, sangue, glicose, cetonas, bilirrubina, nitrito e esterase leucocitária (Quadro 1.5).

Quadro 1.5 Interpretação dos achados do exame de urina**Teste com fita reagente**

Densidade específica

Reflete a capacidade de concentração da urina nos estados de depleção de volume

pH

Faixa normal: 4,5 a 8

< 5,3: acidose tubular renal

> 7,0: infecção por micro-organismos produtores de urease, como *Proteus*

Sangue

1 a 2 hemácias por campo de grande aumento

Observado nas glomerulonefrites, nefrolitíase

Glicose

Observada no diabetes malcontrolado, na síndrome de Fanconi (acidose tubular renal proximal tipo 2)

Não é confiável para o diagnóstico de diabetes

Proteína

Detecta apenas a albumina; por conseguinte, não se mostra sensível na detecção de microalbuminúria

Nitrito

Indica a presença de micro-organismos que convertem o nitrato urinário em nitrito

Esterase leucocitária

Piúria

Microscopia

Cilindros

Hialinos

Inespecíficos

Granulosos

Inespecíficos

Necrose tubular aguda: cilindros granulosos intensamente pigmentados de cor marrom patognômicos

(continua)

Quadro 1.5 Interpretação dos achados do exame de urina (Continuação)

Céreos e largos
Inespecíficos
Doença renal avançada
Gordurosos
Síndrome nefrótica: corpúsculos gordurosos ovais que aparecem com sinal da “cruz de malta” à microscopia polarizada
Hemácias
<i>Sine qua non</i> da glomerulonefrite
Leucócitos
Infecções do trato urinário (p. ex., pielonefrite, cistite)
Nefrite tubulointersticial
Tuberculose renal
Cristais
Ácido úrico
Exige pH urinário ácido
Fostato de cálcio e oxalato de cálcio
Exigem pH urinário alcalino
Fosfato triplo amônio magnésiano (estruvita)
Observado em infecções do trato urinário causadas por micro-organismos produtores de urease (p. ex., <i>Proteus</i> e <i>Klebsiella</i>)
Cistina
Diagnóstica da cistinúria autossômica recessiva
Células epiteliais
Na presença de > 15 a 20, pode indicar uma amostra de urina inadequadamente coletada
Mioglobina
Rabdomiólise

O exame microscópico do sedimento urinário corrobora os achados da análise inicial feita com fitas reagentes. A seguir, registra-se a presença de vários cristais, células, cilindros, bactérias e fungos (ver o Quadro 1.5).

Certos padrões de achados no exame de urina indicam diagnósticos específicos. Por exemplo, no paciente que se apresenta com insuficiência renal aguda, o achado de cilindros granulados intensamente corados em marrom aponta para a ocorrência de necrose tubular aguda, enquanto a presença de cilindros eritrocitários ou eritrócitos dismórficos indica glomerulonefrite. A proteinúria de alto grau pode sugerir distúrbios glomerulares.

2. Índices urinários — A determinação do sódio urinário (Na urinário) em amostra de urina aleatória mostra-se útil no diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda. Um nível de Na urinário $< 20 \text{ mEq/l}$ indica causas pré-renais para a insuficiência renal aguda, como, por exemplo, depleção do volume intravascular em decorrência de perdas ou sequestro de líquido, hipotensão, sepse etc. Por outro lado, um valor de Na urinário $> 40 \text{ mEq/l}$ sugere necrose tubular aguda (NTA). Para ajustar a influência do débito urinário, recomenda-se o uso da seguinte equação:

$$= \frac{\text{Excreção fracionária de Na (Fe}_{\text{Na}}\%) \times \text{Na urinário} \times \text{creatinina plasmática} \times 100}{\text{Na plasmático} \times \text{creatinina urinária}}$$

Uma $\text{Fe}_{\text{Na}} < 1\%$ aponta para doença pré-renal, enquanto uma $\text{Fe}_{\text{Na}} > 2\%$ sugere NTA. As limitações no uso dos índices urinários consistem em infusão prévia com soro fisiológico ou administração de diuréticos. Esses aspectos são discutidos no Cap. 9.

C. Exames de imagem

Na avaliação do paciente com doença renal, dispõe-se de várias modalidades radiográficas. Em geral, tais exames são realizados isoladamente ou em associação para diagnosticar as diferentes patologias que afetam o trato geniturinário (Quadro 1.6).

Sem dúvida, a modalidade de imagem mais comumente utilizada é a ultrassonografia (US) renal pela sua segurança e fácil realização, além de evitar o uso de radiação ou meios de contraste que podem ser nefrotóxicos. As informações detalhadas importantes que podem ser obtidas com a ultrassonografia são o tamanho e formato dos rins, a presença de cálculos e a diferenciação entre massa e cisto. A assimetria dos rins indica habitualmente um processo mórbido unilateral. A presença de hidronefrose é uma indicação de obstrução ao longo do ureter ipsolateral (quando unilateral) ou em nível da bexiga ou mais baixo (quando bilateral).

O aumento da ecogenicidade constitui um achado comum, que indica doença renal clínica crônica.

A radiografia simples de abdome fornece informações sobre o tamanho e o formato dos rins, bem como sobre a existência de calcificações radiopacas (contendo cálcio). A limitação comum consiste na sua incapacidade de detectar cálculos radiotransparentes (de ácido úrico).

A tomografia computadorizada (TC) fornece informações mais detalhadas sobre a estrutura dos rins, visto que ela também pode diferenciar os cistos simples dos complexos. A TC espiral sem contraste constitui a modalidade de exame de imagem de

Quadro 1.6 Diagnóstico por imagem e várias indicações renais

Ultrassonografia renal
Insuficiência renal
Hematúria microscópica e/ou macroscópica
Proteinúria/síndrome nefrítica
Uropatia obstrutiva/hidronefrose
Cálculos não obstrutivos no sistema coletor renal ou na parte proximal do ureter
Rejeição do aloenxerto renal
Biopsia renal percutânea
TC contrastada
Trombose da veia renal
Infarto renal
TC sem contraste
Infecção do parênquima renal (p. ex., abscesso, pielonefrite)
Nefrocalcinose
Estenose da artéria renal
Fibrose retroperitoneal
Biopsia renal percutânea
Urografia excretora
Uropatia obstrutiva/hidronefrose (p. ex., cálculos, necrose papilar)

TC, tomografia computadorizada.

escolha para o diagnóstico de nefrolitíase. A angiotomografia computadorizada é usada no estadiamento do carcinoma de células renais, bem como na demonstração de trombose da veia renal. Suas principais desvantagens consistem no uso de grandes volumes de meio de contraste e radiação.

A ressonância magnética (RM) também fornece informações estruturais detalhadas sobre os rins. No passado, a ressonância magnética (RM) com contraste de gadolínio era extensamente usada na avaliação da vascularização do rim, como, por exemplo, nas doenças vasculares renais. Todavia, recentemente, com a publicação de vários relatos sobre a ocorrência de fibrose sistêmica nefrogênica associada ao uso do gadolínio, houve um significativo declínio no seu uso. Com efeito, alguns especialistas recomendam que o gadolínio não seja usado como meio de contraste em pacientes cuja TFG é estimada em 30 mL/min ou menos, como os que dependem da terapia de reposição renal ou da diálise.

A angiografia renal é comumente realizada para firmar o diagnóstico de estenose da artéria renal. Devido ao uso de meio de contraste iodado, recomenda-se ter cautela, particularmente em pacientes com insuficiência renal basal, devido ao maior risco de nefropatia induzida pelos meios de contraste.

As principais indicações para o uso de radionuclídeos (cintigrafia radioisotópica com ácido dimercaptossuccínico [DMSA] Tc^{99m}) consistem na detecção precoce de obstrução urinária, bem como vazamento de urina e refluxo vesicoureteral (uretrocistografia miccional).

As pielografias retrógrada e anterógrada são usadas principalmente durante a colocação de *stents* ureterais ou tubos de nefrostomia. Como ambas utilizam radiação e meios de contraste potencialmente nefrotóxicos, outras modalidades de imagem não invasivas, como a US e a TC, têm sido utilizadas mais frequentemente no diagnóstico de obstrução do trato urinário, incluindo a identificação do local da obstrução.

D. Exames especiais

Biopsia renal — A biopsia renal percutânea é utilizada em situações nas quais a avaliação da história do paciente, o exame físico e os exames não invasivos (como os exames de sangue, urina e imagem) não conseguiram estabelecer o diagnóstico.

As principais indicações para a realização de biopsia renal são: (1) hematúria ou proteinúria persistentes inexplicadas, especialmente quando associadas a uma progressão da disfunção renal, isto é, elevação dos níveis séricos de creatinina, (2) síndrome nefrótica, (3) nefrite aguda e (4) declínio renal agudo ou rapidamente progressivo inexplicado.

O sangramento constitui a complicação mais comum da biopsia renal percutânea. A capacidade de coagulação normal do paciente deve ser averiguada através de rigorosa monitoração do perfil da coagulação (tempo de tromboplastina parcial, tempo de protrombina, razão normalizada internacional, contagem de plaquetas e tempo de sangramento). O paciente também deve ser instruído sobre a necessidade de suspender o uso de ácido acetilsalicílico e/ou anti-inflamatórios não esteroides pelo menos 1 semana antes da biopsia renal planejada. Os pacientes que necessitam de manutenção da anticoagulação crônica devem receber heparina, que pode ser interrompida na véspera da biopsia.

Após a realização da biopsia, a maioria dos pacientes desenvolve hematúria microscópica transitória, enquanto a ocorrência de hematúria macroscópica transitória foi descrita em 3 a 10% dos casos. Foram descritos na literatura raros relatos de casos de fístulas arteriovenosas como complicação de biopsias renais, conforme demonstrado por Doppler colorido.

As principais contraindicações à biopsia renal percutânea podem ser divididas (1) nas que envolvem os rins e (2) nas que envolvem o paciente. São exemplos de contraindicações relacionadas com os rins a presença de múltiplos cistos, unilaterais ou bilaterais, presença de massa renal, rim funcionante solitário, infecção renal ou perirrenal ativa e hidronefrose unilateral ou bilateral. As contraindicações relacionadas com o paciente consistem em indivíduo que não coopera, hipertensão grave não controlada, distúrbio hemorrágico refratário e obesidade mórbida. Entretanto, é preciso assinalar que, à exceção do distúrbio hemorrágico refratário, as contraindicações são, em sua maioria, mais relativas do que absolutas. Por conseguinte, a situação clínica vigente frequentemente determina se uma contraindicação pode ser ignorada. Recentemente, foi constatado que a biopsia renal percutânea pode ser realizada em pacientes com um único rim. Vários relatos publicados demonstraram que, mesmo para os pacientes com rins funcionantes solitários, o risco de anestesia geral (durante uma biopsia renal a céu aberto) ultrapassa em muito o risco da necessidade de cirurgia e nefrectomia subsequente. Por conseguinte, em casos selecionados, a biopsia renal percutânea pode ser realizada na presença de rim funcionante solitário.

► Complicações

A. Hematúria

A hematúria pode ser macroscópica ou microscópica. A hematúria macroscópica refere-se à presença de urina de cor vermelha ou marrom. Na avaliação inicial do paciente com hematúria macroscópica, é preciso determinar se a coloração da urina é verdadeiramente secundária a sangramento patológico no trato urinário. As pacientes durante a menstruação ou no período pós-parto não devem ser avaliadas para hematúria. Na ausência de sangramento verdadeiro, a urina pode apresentar coloração vermelha visível após o uso de certas medicações, como rifampicina, fenotiazina ou fenazopiridina (analgésico), ou depois do consumo de beterraba em certos indivíduos predispostos. É importante também diferenciar a hematúria das outras causas da urina de coloração vermelha, como hemoglobinúria e mioglobinúria, esta última habitualmente observada em pacientes com rabdomiólise aguda.

A hematúria microscópica é definida pela presença de mais de duas hemácias por campo de grande aumento. É habitualmente detectada de modo incidental através do exame de fita reagente para urina.

A obtenção de uma cuidadosa anamnese é de suma importância na avaliação dos pacientes com hematúria. Informações importantes na anamnese fornecem habitualmente indícios para o diagnóstico. Por exemplo, a ocorrência concomitante de dor lombar, que se irradia para o testículo ipsolateral ou grandes lábios do pudendo sugere nefrolitíase subjacente; a sensação de

queimação durante a micção ou a disúria podem indicar possível infecção do trato urinário; e infecção recente do trato respiratório superior pode sugerir glomerulonefrite pós-infecciosa ou mesmo nefropatia pela IgA. História familiar de hematúria também é de suma importância, visto que certas doenças tendem a ser familiares, como a doença renal policística ou mesmo a nefropatia da doença falciforme. De forma semelhante, a doença da membrana basal fina e a hematúria familiar benigna tendem a ocorrer em famílias, seguindo, notavelmente, evolução bastante benigna a despeito da apresentação. A hematúria induzida por exercício é observada em adolescentes que praticam exercícios físicos vigorosos.

Nos indivíduos idosos ou naqueles com mais de 50 anos, o achado de hematúria macroscópica ou microscópica (mesmo que transitória) deve levar a extensa avaliação para excluir a possibilidade de neoplasia maligna do trato geniturinário. A incidência do câncer de bexiga e outras neoplasias malignas envolvendo os rins e os ureteres é significativamente elevada, sobretudo nos indivíduos com história prolongada de tabagismo e uso crônico de analgésicos. A ocorrência de sintomas de urgência e polaciúria com hematúria nessa população deve sugerir obstrução do trato urinário secundária à hiperplasia prostática benigna (HPB) ou neoplasia da próstata.

No exame microscópico da urina, a observação de hemácias dismórficas ou de cilindros hemáticos deve sugerir a presença de distúrbios glomerulares como a principal etiologia da hematúria. Trata-se de uma das indicações para a realização de biópsia renal percutânea.

B. Proteinúria

A excreção normal de proteína na urina é de 150 mg/dia. Qualquer nível superior a esse valor é considerado proteinúria franca. A proteinúria costuma indicar a existência de defeito na permeabilidade glomerular; em geral, pode ser classificada em três tipos: (1) glomerular, (2) tubular ou (3) por transbordamento.

A proteinúria glomerular consiste na nefropatia diabética e outros distúrbios glomerulares comuns (ver os Caps. 36 a 40). É habitualmente causada pela maior filtração de albumina através da parede capilar glomerular. Existem também causas de proteinúria glomerular que seguem uma evolução bastante benigna, como a proteinúria ortostática e a proteinúria induzida pelo exercício físico. Estas últimas causas caracterizam-se por graus significativamente mais baixos de proteinúria, de < 2 g/dia.

A proteinúria tubular é habitualmente observada em indivíduos com doenças tubulointersticiais subjacentes. Com frequência, a capacidade absorptiva nos túbulos proximais encontra-se deficiente, de modo que as proteínas, em lugar de serem normalmente reabsorvidas, são excretadas na urina. Diferente da

proteinúria glomerular, em que ocorre extravasamento de macromoléculas, como a albumina, a proteinúria tubular consiste principalmente em proteínas de baixo peso molecular, como cadeias leves de imunoglobulina.

Por fim, a proteinúria por transbordamento é exemplificada pelo mieloma múltiplo, em que há uma abundância de cadeias leves de imunoglobulinas em consequência de sua excessiva produção. Definida de maneira simples, a proteinúria ocorre quando a quantidade de proteína produzida ultrapassa o limiar máximo de reabsorção nos túbulos.

Enquanto as proteinúrias glomerular e tubular são secundárias a anormalidades dos capilares glomerulares e paredes tubulares, respectivamente, o problema na proteinúria por transbordamento consiste na produção excessiva de certas proteínas.

Quando se realiza um exame de urina, as fitas reagentes podem detectar apenas a albumina, e não as proteínas de baixo peso molecular. Na verdade, pode ser detectada apenas quando a proteinúria for > 300 a 500 mg/dia. Por conseguinte, uma das limitações mais importantes consiste na sua incapacidade de detectar a microalbuminúria, que corresponde à fase mais inicial da nefropatia diabética. Entretanto, o teste do ácido sulfossalicílico (ASS) pode detectar todos os tipos de proteína na urina, incluindo as de baixo peso molecular.

A quantificação do grau de proteinúria é acompanhada de uma coleta de urina de 24 h, que pode ser incômoda, especialmente nos idosos ou naqueles com incontinência fecal ou urinária concomitantes.

Foi constatado que a razão proteína-creatinina na urina (utilizando uma amostra de urina randômica) possui boa correlação com a determinação das proteínas na urina de 24 h.

A proteinúria ortostática ou postural caracteriza-se, por definição, pela maior excreção urinária de proteína na posição ortostática e por excreção normal em decúbito. Trata-se de condição benigna, observada principalmente entre adolescentes e cujo mecanismo não está claramente elucidado. O diagnóstico é estabelecido pela realização de coleta de urina programada, cujo protocolo é o seguinte: (1) a primeira urina da manhã é desprezada, (2) obtém-se uma coleta de 16 h em posição ortostática entre 7 e 23 h; nesse período, o paciente realiza suas atividades normais e termina a coleta logo antes das 23 h (os horários podem ser ajustados de acordo com a hora normal em que o paciente acorda e vai dormir), (3) o paciente deve ficar reclinado 2 h antes de completar a coleta da urina em posição ortostática para evitar a contaminação da coleta em decúbito dorsal com a urina formada enquanto estava em posição ortostática, e (4) uma coleta noturna separada de 8 h é obtida entre 23 h e 7 h da manhã seguinte.

Os pacientes com proteinúria ortostática não evoluem para doença renal terminal; com efeito, a proteinúria regride espontaneamente na maioria dos pacientes acometidos.

Distúrbios do volume extracelular: hipovolemia e hipervolemia

David H. Ellison, MD

2

AVALIAÇÃO DO VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR

► Considerações gerais

Os distúrbios do volume do líquido extracelular são distúrbios do balanço do sódio e do conteúdo corporal total de sódio. Os termos contração de volume e expansão de volume são frequentemente utilizados como forma abreviada para referir-se à contração e expansão do volume do líquido extracelular (LEC), respectivamente. Como os sistemas de controle do volume do LEC são, em grande parte, distintos dos que regulam a osmolalidade do plasma, os distúrbios do volume do LEC são comumente diferenciados dos distúrbios do balanço hídrico. O termo desidratação é comumente usado para indicar uma depleção do volume do LEC; estritamente falando, seu uso deve ser reservado à depleção de água (como no diabetes insípido), e não do volume do LEC.

Os distúrbios do volume do LEC têm constituído, há muito tempo, um desafio na compreensão da regulação do volume dos líquidos corporais. No indivíduo normal, se houver expansão do LEC, o rim irá excretar a quantidade excessiva de sódio e água com a consequente normalização do volume do LEC. Entretanto, o que ainda não foi elucidado é por que os rins continuam retraindo sódio e água nos pacientes edematosos. Nem o LEC total nem o seu componente intersticial se mostram expandidos no paciente com edema generalizado; constituem o modulador da excreção renal de sódio e água. Na verdade, algum compartimento de líquido corporal distinto do LEC total ou do volume de líquido intersticial deve atuar como regulador da excreção renal de sódio e água.

O termo volume sanguíneo efetivo foi criado para descrever esse compartimento indefinido de líquido corporal que transmite ao rim um sinal através de vias desconhecidas, para reter sódio e água a despeito da expansão do volume total do LEC. Inicialmente, foi sugerido que o rim responde a um declínio do débito cardíaco, fornecendo uma explicação para a retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca de baixo débito. Entretanto, essa ideia não forneceu uma explicação universal para o edema generalizado, visto que muitos pacientes com cirrose descompensada, que retêm avidamente sódio e água, apresentam um débito cardíaco normal ou elevado. O componente venoso do plasma na circulação também foi proposto como modulador

da excreção renal de sódio e água, visto que é sabido que a ocorrência de uma elevação da pressão atrial esquerda provoca diurese aquosa e natriurese, um processo mediado, em parte, pela supressão da vasopressina e por um aumento na secreção de peptídeos natriuréticos atriais e do tipo B. Esses fatores também pouco conseguem explicar por completo a homeostasia do volume do LEC, visto que a retenção renal de sódio e água constitui uma característica essencial da insuficiência cardíaca congestiva — uma situação em que as pressões nos átrios e no componente venoso da circulação se mostram aumentadas.

A porção arterial dos líquidos corporais constitui o componente remanescente que pode ser fundamental na regulação da excreção renal de sódio e água. A relação entre débito cardíaco e resistência arterial periférica [denominada volume sanguíneo arterial efetivo (VSAE)] foi proposta como reguladora da reabsorção renal de sódio e água. Nesse contexto, uma diminuição no débito cardíaco ou a vasodilatação da árvore arterial podem determinar um enchimento arterial deficiente e, assim, induzir a um estado de retenção de sódio e água e sustentá-lo.

Dois processos compensatórios importantes respondem ao enchimento arterial deficiente. Um deles é muito rápido, consistindo em uma resposta neuro-humoral e hemodinâmica sistêmica. O outro processo compensatório é mais lento, envolvendo a retenção renal de sódio e água. No paciente edematoso, essas respostas compensatórias habitualmente já ocorreram em vários graus quando o paciente é examinado. Independentemente do fator iniciador de o enchimento arterial deficiente ser uma queda primária do débito cardíaco ou a ocorrência de vasodilatação arterial periférica, as respostas compensatórias são muito semelhantes e envolvem a estimulação do sistema nervoso simpático, do sistema de renina-angiotensina e vasopressina. Com uma diminuição do volume do LEC, como a que ocorre nas perdas gastrintestinais agudas, pode ocorrer uma retenção de sódio e água suficiente para restaurar a normalidade do débito cardíaco e interromper a retenção renal de sódio e água antes da formação de edema. Este pode não ser o caso na insuficiência cardíaca de baixo débito, visto que mesmo essas respostas compensatórias podem não restaurar o débito cardíaco normal. Devido aos processos compensatórios descritos anteriormente, a pressão arterial média constitui um indicador insensível do enchimento arterial.

HIPOVOLEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ História de perda sanguínea, perdas gastrintestinais ou sudorese excessiva.
- ▶ História de uso de diuréticos.
- ▶ Taquicardia e hipotensão postural.
- ▶ Pulso venoso jugular não visível.

▶ Considerações gerais

A hipovolemia reflete uma diminuição do volume do LEC (os volumes normais dos líquidos corporais são fornecidos no Quadro 2.1). O volume do LEC declina quando as perdas (perdas de NaCl ou do LEC) excedem o aporte. A simples redução do aporte dietético de NaCl leva a um modesto declínio no volume do LEC, com a redução do conteúdo corporal total de Na que se aproxima da redução no aporte diário de Na em milimoles. A dieta ocidental típica fornece 4 a 6 g de Na (43 mmol/g de Na). Embora o consumo reduzido de NaCl possa levar a uma discreta depleção do volume do LEC, os efeitos, em geral, não são clinicamente significativos, visto que os rins normais são capazes de reduzir a excreção urinária de NaCl para níveis muito baixos.

Com frequência, as perdas do LEC ocorrem através de uma de quatro vias: gastrintestinal, renal, tegumentar ou “terceiro espaço”. A ocorrência de vômitos ou diarreia frequentemente precipita uma depleção do volume do LEC, especialmente pelo fato de que os distúrbios gastrintestinais estão associados, com frequência, a uma redução do aporte. Tipicamente, ocorrem perdas renais excessivas em consequência de distúrbios renais intrínsecos perdedores de sal, administração de agentes diuréticos perdedores de sal ou perdas osmóticas pela urina, como as que ocorrem durante o diabetes inadequadamente controlado.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Uma história de doença renal anterior, perda de sal familiar ou uso de diuréticos indicam uma perda de sal (ver o Quadro 2.2). Os sintomas de poliúria, polidipsia e polifagia sugerem diabetes. Os sintomas genéricos de depleção do volume do LEC consistem em sede e desejo intenso de ingerir sal. Com frequência, os pacientes com a doença de Addison manifestam sintomas de cansaço. Os indivíduos com perda de sal hereditária frequentemente descrevem o desejo de ingerir salmoura de pickles ou consumir grandes quantidades de alimentos salgados. Quando a depleção do volume do LEC é mais grave, os sintomas são produzidos pela redução do volume plasmático e consistem em fraqueza, bem como, por fim, perda da consciência.

1. Pele e mucosas — Se a pele da coxa, da panturrilha ou do antebraço for beliscada no indivíduo normal, ela imediatamente retornará ao seu estado normal quando liberada. A velocidade com que a pele retorna ao seu estado normal após segurá-la costuma

Quadro 2.1 Distribuição dos líquidos corporais

Volume do compartimento em um indivíduo de 70 kg	Quantidade	Volume (ℓ)
Líquido corporal total	60% do peso corporal	42
Líquido intracelular (LIC)	40% do peso corporal	28
Líquido extracelular (LEC)	20% do peso corporal	14
Líquido intersticial	2/3 terços do LEC	9,4
Líquido plasmático	1/3 do LEC	4,6
Líquido venoso	85% do líquido plasmático	3,9
Líquido arterial	15% do líquido plasmático	0,7

ser denominada “turgor cutâneo”. Frequentemente, tem sido sugerido que uma diminuição do turgor indica depleção do volume do LEC; entretanto, uma revisão sistemática constatou que este sinal carece de valor diagnóstico em pacientes adultos. Em contrapartida, as axilas secas podem sugerir depleção do volume do LEC, enquanto as axilas úmidas fornecem um argumento contra a existência de depleção. Foi também constatado que o ressecamento das mucosas da boca e do nariz, bem como os sulcos longitudinais da língua indicam depleção do volume do LEC.

2. Pulso e pressão arterial — A ocorrência de alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial pode indicar uma depleção do volume do LEC. Quando essa depleção é leve, apenas alterações posturais podem ser observadas. Os médicos, quando avaliam a ocorrência de alterações posturais, devem aguardar

Quadro 2.2 Distúrbios perdedores de sal

I. Renais
A. Doença renal crônica
B. Pós-insuficiência renal aguda
C. Pós-obstrutivos
D. Acidose tubular renal
II. Extrarrenais
A. Deficiência de mineralocorticoides
1. Doença de Addison
2. Hipoaldosteronismo isolado
B. Mediados pelo peptídio natriurético
1. Perda de sal cerebral
2. SIADH
III. Induzidos por substâncias
A. Diurese de solutos
1. Manitol
2. Ureia
3. Glicose
4. Bicarbonato
B. Diuréticos
1. Proximais
2. Alça de Henle
3. TCD
4. TCC

SIADH, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético; TCD, túbulo contorcido distal; TCC, túbulo coletor cortical.

pelo menos 2 min antes de verificar os sinais vitais em decúbito e 1 min após permanecer em pé antes de medir os sinais vitais na posição ortostática. A contagem do pulso por 30 s e a multiplicação do resultado por 2 fornecem um valor mais acurado do que uma observação de 15 s. Nos indivíduos normovolêmicos, um aumento do pulso postural de mais de 30 bpm é raro, sendo observado em apenas cerca de 2 a 4% dos indivíduos.

Os achados físicos de maior utilidade na presença de perda de sangue consistem em tontura postural grave (impedindo a medição dos sinais vitais com o paciente em pé) ou aumento do pulso postural de 30 bpm ou mais. As alterações posturais com a posição sentada são muito menos confiáveis. Após excluir os incapazes de ficar em pé, a hipotensão postural não tem nenhum valor diagnóstico incremental.

3. Pressão venosa jugular — A redução do volume vascular observada com a hipovolemia ocorre principalmente na circulação venosa (que normalmente contém 70% do volume sanguíneo), levando, dessa maneira, a uma redução da pressão venosa. Por conseguinte, a estimativa da pressão venosa jugular é útil para confirmar o diagnóstico de hipovolemia e verificar a adequação da reposição de volume. Os detalhes sobre o exame da pressão venosa jugular são fornecidos adiante (expansão do volume do LEC). É importante lembrar que uma baixa pressão jugular (em que não se pode observar o pulso jugular) pode ser normal, sendo compatível com a hipovolemia, porém nunca diagnóstica desse distúrbio.

B. Achados laboratoriais

As informações relativas ao estado do volume do LEC são obtidas, em sua maior parte, a partir da anamnese e do exame físico. Em algumas situações, os exames laboratoriais fornecem informações adicionais. Convém ressaltar mais uma vez que as anormalidades na concentração sérica de sódio não indicam o volume do LEC. Um paciente com hiponatremia pode ser hipovolêmico, euvolêmico ou hipervolêmico, dependendo das circunstâncias clínicas. Entretanto, a obtenção de valores anormais da concentração sérica de Na sugere a necessidade de considerar os distúrbios de volume. Além disso, as anormalidades nos níveis séricos de K, Cl ou HCO_3 também sugerem distúrbios no volume do LEC. A alcalose metabólica hipopotassêmica está mais comumente associada à depleção do LEC. Contudo, a alcalose hipopotassêmica também pode estar ligada à hipervolemia; por conseguinte, não são geralmente utilizados conjuntos de anormalidades eletrolíticas para diagnosticar os distúrbios do volume do LEC.

Alguns achados laboratoriais fornecem indicações úteis sobre a depleção de volume do LEC. A relação entre ureia sanguínea e creatinina, quando expressa em mg/dL, frequentemente ultrapassa 20:1 quando a azotemia resulta da depleção do volume do LEC. Pode ser também observada a ocorrência de hemoconcentração e aumentos nos níveis séricos de ácido úrico. No contexto da insuficiência renal aguda, uma excreção fracionária de sódio de menos de 1% sugere azotemia pré-renal, que pode resultar da depleção de volume do LEC. Todavia, a azotemia pré-renal também ocorre na presença de insuficiência cardíaca congestiva, em que se observa uma expansão do volume do LEC. Por conseguinte, a química urinária pode ajudar a estabelecer o estado do volume arterial “efetivo”, porém é menos útil para determinar

o próprio volume do LEC. Conforme descrito anteriormente, a alcalose metabólica hipopotassêmica pode estar associada a um estado de depleção ou expansão do volume do LEC. Uma concentração urinária de Cl inferior a 10 a 15 mM é considerada indicação de que a alcalose está relacionada com a depleção de volume do LEC e deve ser responsiva ao cloreto.

C. Exames de imagem

A depleção e a expansão do volume do LEC podem ser estimadas por ultrassonografia (US) ou ecocardiografia. Essa abordagem frequentemente se restringe aos pacientes na unidade de terapia intensiva, mas parece confiável. O diâmetro da veia cava inferior ou seu colapso durante a inspiração indicam depleção do volume do LEC.

D. Exames especiais

A medição da pressão venosa central fornece evidências definitivas da pressão de enchimento da circulação venosa. A colocação de um cateter de artéria pulmonar pode fornecer informações sobre a pressão de enchimento do lado esquerdo, porém essa técnica passou a ser menos frequentemente empregada, visto que os estudos controlados realizados sugerem que não melhora o desfecho.

► Diagnóstico diferencial

Com frequência, o diagnóstico diferencial da depleção de volume do LEC é evidente. Todavia, em certas ocasiões, a etiologia é menos óbvia. Os indivíduos podem ingerir diuréticos de modo sub-reptício, levando à alcalose hipopotassêmica com depleção de volume. Nesta situação, a concentração urinária de Na e Cl pode estar aumentada a despeito da depleção de volume do LEC, tornando o diagnóstico difícil. Em contrapartida, a bulimia provoca depleção de volume do LEC e alcalose metabólica em associação a uma concentração urinária de Cl muito baixa.

Várias doenças hereditárias ou adquiridas raras do transporte renal de íons apresentam perda renal de sal. Conforme sua gravidade e contexto clínico, os distúrbios com perda de sal podem se manifestar na forma de poliúria refratária, com extrema depleção do volume do LEC, levando rapidamente à morte, ou na forma de síndromes leves, porém perturbantes, em que a depleção de volume do LEC é quase indetectável. Entretanto, várias manifestações clínicas são típicas da maioria dos distúrbios perdedores de sal. Essas manifestações consistem em mal-estar, cansaço, fadigabilidade e desejo intenso de ingerir sal. Quando leves, tais sintomas podem ser sutis o suficiente para dificultar o diagnóstico. O Quadro 2.2 fornece uma classificação dos distúrbios perdedores de sal.

► Complicações

A hipovolemia progressiva e grave provoca disfunção orgânica, como azotemia pré-renal. O rim mostra-se especialmente sensível à depleção do volume do LEC ou ao VSAE e responde através do aumento da retenção de NaCl e água. Esses efeitos tendem a restaurar o volume do LEC, porém a azotemia pré-renal também poderá levar à uremia e necrose tubular aguda se a depleção de volume do LEC não for tratada.

Quando ainda mais grave, a hipovolemia pode levar a um estado de choque, em que a perfusão dos órgãos vitais é inadequada para suprir as necessidades fisiológicas, situação em que ocorre hipotensão franca, a pele do paciente apresenta-se fria e, com frequência, pardacenta, e o nível de consciência fica comprometido.

► Tratamento

Os fatores essenciais no tratamento dos distúrbios hipovolêmicos consistem em remover os fatores precipitantes e corrigir a depleção de volume do LEC. Evidentemente, o médico deve controlar apropriadamente as perdas continuadas de sangue, gastrintestinais ou do suor. Quando o uso excessivo de diuréticos contribuiu para a depleção do volume do LEC, esses fármacos devem ser suspensos.

A escolha do método de repleção depende da gravidade dos sintomas, natureza das perdas e presença de distúrbios superpostos da osmolalidade (ver o Quadro 2.3). A depleção leve do volume do LEC frequentemente responde ao aporte dietético de NaCl e água. Uma das causas mais comuns da depleção do volume do LEC em todo o mundo é a diarreia infecciosa, particularmente em crianças. As soluções de reidratação orais (SRO) tornaram-se o padrão através do qual todos os casos são tratados, exceto os mais graves (ver o Quadro 2.4). Essas SRO tiveram significativo impacto sobre a mortalidade.

Quando a depleção de volume do LEC é mais grave, indica-se a reanimação com líquidos intravenosos. Foi demonstrado que o soro fisiológico ou lactato de Ringer por via intravenosa restauram efetivamente o volume do LEC e a estabilidade hemodinâmica. As soluções contendo albumina ou amido não parecem melhorar a eficiência. O lactato de Ringer tem a vantagem de evitar a acidose hiperclorêmica, exceto em pacientes que apresentam acidose láctica continuada, nos quais o lactato administrado não é metabolizado.

A velocidade de administração de soluções cristaloides não pode ser obtida a partir de fórmulas empíricas. Em geral, tais

soluções podem ser administradas numa velocidade de 50 a 100 mL/h acima das perdas continuadas, a não ser que o paciente apresente depleção profunda. Para os pacientes acentuadamente hipotensos ou em estado de choque séptico, foi constatado que uma abordagem orientada para metas, que combina a monitoração precoce da pressão venosa central (PVC) com a administração de solução cristalóide para manter a PVC em 8 a 12 mmHg, melhora os desfechos. Podem ser administradas injeções intravenosas repetidas de 500 mL de solução cristalóide a cada 30 min para atingir uma PVC de 8 a 12 mmHg. Uma exceção a esta regra é constituída pelos pacientes que apresentam sangramento. Em tal situação, recomenda-se o uso de hemoderivados, e não de soluções cristalóides, com o propósito de aumentar o hematócrito até um valor máximo de 35%. Os valores superiores a este estão associados a complicações potenciais.

Quando a depleção de volume do LEC é persistente devido a perdas renais contínuas, as manobras para reduzir essas perdas ou suplementar o aporte são úteis. O consumo de uma dieta rica em sal ou o uso do mineralocorticoide sintético, a fludrocortisona, podem ser úteis para tratar os pacientes com distúrbios perdedores de sal hereditários ou adquiridos.

► Prognóstico

O prognóstico da hipovolemia é habitualmente excelente, contanto que as manobras corretivas sejam imediatamente instituídas. Para a maioria das autoridades, as reduções substanciais observadas na mortalidade infantil são atribuídas ao uso de soluções de reidratação orais no tratamento da diarreia infecciosa nos países em desenvolvimento.

Rivers E *et al.*: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368. [PMID: 11794169]

Wills BA *et al.*: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 2005;353:877. [PMID: 16135832]

Quadro 2.3 Tratamento da depleção de volume do LEC em crianças

	Ausência de sinais de desidratação	Alguma desidratação	Desidratação grave
Estado mental	Bom, alerta	Inquieto, irritável	Letárgico
Aspecto dos olhos	Normais	Encovados	Encovados
Sede	Sem sede	Com sede, bebe avidamente	Bebe pouco
Sinal da prega cutânea	Normal	Retorna lentamente	Retorna muito lentamente
Grau estimado de desidratação	<5% ou <50 mL/kg	5 a 10% ou 50 a 100 mL/kg	>10% ou >100 mL/kg
Tratamento sugerido	Tratamento domiciliar Administrar mais líquidos do que o normal Administrar suplementos de zinco Continuar alimentando a criança Reavaliar se houver agravamento	Reidratação em centro médico; administrar SRO com base no peso; avaliar resposta; administrar zinco, alimento na alta	Reidratação intravenosa no hospital, quando possível; caso contrário, sugere-se SRO por sonda nasogástrica

LEC, líquido extracelular; SRO, soluções de reidratação orais. (Reproduzida, com autorização, de Cheng AC: *J Clin Gastroenterol* 2005;39:757.)

Quadro 2.4 Composição das soluções de reidratação orais (SRO)

	Terapia de reidratação recomendada			Não recomendadas	
	SRO-“padrão” (OMS, 1975)	SRO de osmolaridade reduzida (OMS, 2002)	SRO à base de arroz (p. ex., ceralite)	Bebidas isotônicas	Refrigerantes tipo cola
Glicose (g/ℓ)	111	75	—	—	—
Carboidrato (g/ℓ)	—	—	40	60	110
Sódio (mEq/ℓ)	90	75	50 a 90	20	6
Potássio (mEq/ℓ)	20	20	20	3	—
Cloreto (mEq/ℓ)	80	65	40	14	26
Citrato (mEq/ℓ)	10	10	30	3	—
Osmolaridade (mOsm/ℓ)	311	245	225 a 275	350	650

(Reproduzido, com autorização, de Cheng AC: *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:757.)

EXPANSÃO DO VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (DISTÚRBIOS EDEMATOSOS)

► Considerações gerais

De acordo com a lei de Starling, a taxa de movimento de um líquido através de uma parede capilar é proporcional à permeabilidade hidráulica do capilar, à diferença de pressão hidrostática transcapilar e à diferença de pressão oncótica transcapilar. Normalmente, o líquido deixa o capilar na extremidade arterial, uma vez que a diferença de pressão hidrostática transcapilar que favorece a transudação excede a diferença de pressão oncótica. Por outro lado, o líquido retorna ao capilar na extremidade venosa, visto que a diferença de pressão oncótica ultrapassa a diferença de pressão hidrostática. Como a albumina sérica é o principal determinante da pressão oncótica capilar, que atua para manter o líquido no interior do capilar, a hipoalbuminemia pode resultar em excessiva transudação de líquido do compartimento vascular para o intersticial. Embora se possa esperar que a hipoalbuminemia leve comumente à formação de edema, diversos fatores atuam para tamponar os efeitos da hipoalbuminemia sobre a transudação de líquido. Em primeiro lugar, o aumento da transudação tende a diluir o líquido intersticial, reduzindo a concentração de proteína intersticial. Em segundo lugar, aumentos no volume do líquido intersticial produzem elevação da pressão hidrostática intersticial. Em terceiro lugar, o fluxo linfático nas veias jugulares, que retorna o líquido que sofreu transudação para a circulação, aumenta. Com efeito, na cirrose, em que a fibrose hepática provoca pressões hidrostáticas capilares elevadas em associação à hipoalbuminemia, o fluxo linfático pode aumentar 20 vezes até 20 ℓ/dia, atenuando a tendência ao acúmulo de líquido intersticial. Quando estes fatores de segurança são sobrepujados, o acúmulo de líquido intersticial pode produzir edema. Outro fator que precisa ser considerado como causa de edema é o aumento da permeabilidade da parede capilar aos líquidos (aumento na condutividade hidráulica). Esta é a causa do edema que ocorre em

associação a reações de hipersensibilidade e edema angioneurótico, podendo constituir um fator no edema associado ao diabetes melito e edema cíclico idiopático.

Embora esses comentários se refiram ao edema generalizado (*i. e.*, aumento do líquido intersticial corporal total), é preciso assinalar que o edema generalizado pode ter predileção por áreas específicas do corpo. A formação de ascite decorrente de hipertensão portal já foi mencionada. Com as horas normais que o indivíduo passa na postura ereta, deve-se esperar um acúmulo de líquido de edema nas partes dependentes do corpo, enquanto as horas excessivas de repouso no leito em decúbito dorsal predispoem ao acúmulo de edema nas áreas sacrais e periorbitais do corpo.

Na discussão das causas da expansão do volume do LEC adiante, será dedicada maior ênfase ao diagnóstico e tratamento da própria expansão do volume do LEC. Outros capítulos (sobre a síndrome nefrótica) ou outros volumes dessa série (para a insuficiência cardíaca congestiva e a ascite cirrótica) devem ser consultados para mais detalhes sobre abordagens específicas acerca do diagnóstico e tratamento.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- História de dispneia ao esforço, ortopneia e edema.
- Estertores, B3 e edema.
- A pressão jugular excede 3 cm acima do ângulo esternal.
- Presença de congestão vascular pulmonar na radiografia de tórax.
- A determinação da concentração de peptídio natriurético tipo B será útil se houver dúvida quanto à causa da dispneia.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas clínicos iniciais de insuficiência cardíaca surgem antes dos achados físicos manifestos de edema podálico e congestão pulmonar. Esses sintomas estão relacionados à retenção renal compensatória de sódio e água que acompanha o enchimento arterial deficiente. O paciente pode fornecer uma história de ganho de peso, fraqueza, dispneia ao esforço, diminuição da tolerância ao exercício, dispneia paroxística noturna e ortopneia. Pode ocorrer nictúria, visto que o débito cardíaco e, portanto, a perfusão renal podem ser aumentados pela posição de decúbito, que também explica por que os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva podem ter considerável perda de peso durante os primeiros dias de hospitalização sem administração de diuréticos. Embora o edema franco não seja detectável no início da evolução da insuficiência cardíaca congestiva, o paciente pode queixar-se de olhos edemaciados ao acordar, bem como de anéis e calçados que apertam, particularmente no fim do dia. Até 3 a 4 l de líquido podem ser retidos antes que ocorra edema franco.

1. Pressão venosa jugular — Conforme discutido anteriormente, a pressão venosa jugular fornece evidências sobre o estado da circulação venosa no lado direito do coração, e a sua medição é muito útil na avaliação dos pacientes com dispneia. Muitos médicos recomendam a medição da PVC através da veia jugular interna, porém as análises formais, em sua maioria, indicam que as estimativas da pressão venosa também podem ser obtidas da veia jugular externa, que segue o seu trajeto através do músculo esternocleidomastoídeo. O paciente deve ficar inicialmente deitado, com o tronco elevado a 15 até 45° e a cabeça virada ligeiramente para o lado oposto a ser examinado. As veias do lado direito devem ser preferidas para medir a pressão venosa.

A veia jugular externa pode ser identificada colocando o dedo indicador acima da clavícula e exercendo ligeira pressão, que irá ocluir a veia, que se distenderá com o fluxo sanguíneo contínuo proveniente da circulação cerebral. Em geral, a veia jugular externa pode ser mais facilmente visualizada direcionando um feixe de luz obliquamente ao pescoço. Neste momento, a oclusão deve ser liberada, e a veia ser ocluída superiormente para impedir a distensão produzida pelo fluxo sanguíneo contínuo. Em seguida, a pressão venosa pode ser medida, visto que será aproximadamente igual à distância vertical entre o nível superior da coluna de líquido no interior da veia e o nível do átrio direito (estimado em 5 a 6 cm abaixo do ângulo esternal). A pressão venosa normal é de 1 a 8 cm de H₂O ou 1 a 6 mmHg (1,36 cm de H₂O é igual a 1,0 mmHg).

Em certas ocasiões, a veia jugular externa fica dobrada na base do pescoço. Nesta situação, observa-se um aumento da pressão venosa jugular externa que não reflete uma alteração semelhante na pressão atrial direita. Dever-se-á suspeitar desta possibilidade se for observada uma pressão venosa elevada em um paciente sem evidências nem história de doença cardíaca ou pulmonar.

Alternativamente, pode-se examinar a veia jugular interna. Neste caso, as pulsações venosas são mais bem diferenciadas das pulsações arteriais pelas suas deflexões negativas multifásicas difusas (representando três depressões, as deflexões x, x₁ e y,

respectivamente). Além disso, na maioria das situações, a pressão venosa declina durante a inspiração, o que não ocorre com a pressão arterial.

Embora estimativas precisas da pressão venosa jugular possam ser tentadas, essas técnicas tiveram limitada acurácia em estudos controlados. As comparações entre a pressão venosa jugular medida e a estimada sugerem que os médicos tendem a subestimar a pressão venosa. Com base em revisões de estudos clínicos empíricos, foi sugerido que os médicos devem procurar determinar apenas se a pressão jugular é superior a 3 cm de H₂O acima do ângulo esternal. Acima de tal valor, a pressão venosa está elevada. As estimativas mais precisas da pressão venosa jugular geralmente não contribuem para a informação diagnóstica.

A medição da PVC mostra-se útil, visto que, com frequência, está diretamente relacionada à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE). Entretanto, existem situações clínicas nas quais a PVC não proporciona uma estimativa confiável da PDFVE. Em primeiro lugar, alguns pacientes com insuficiência cardíaca esquerda pura exibem uma PVC normal, quando a PDFVE está elevada. Por outro lado, a pressão venosa central superestima a PDFVE em pacientes com insuficiência cardíaca do lado direito pura ou *cor pulmonale*. Esses pacientes podem apresentar pressão venosa central elevada mesmo na presença de pressões de enchimento do lado esquerdo inadequadas; por conseguinte, a PVC não pode ser usada como parâmetro para a terapia.

2. Exames cardíaco e pulmonar — O deslocamento lateral do ápex sugere insuficiência cardíaca. A terceira bulha cardíaca também possui valor tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico nesta situação. A presença de estertores também sugere um estado de expansão do volume do LEC.

3. Membros — Dois terços do líquido corporal encontram-se no interior das células (*i. e.*, líquido intracelular, ver o Quadro 2.1), enquanto um terço reside fora das células (LEC). O paciente com edema generalizado apresenta um excesso de LEC. O LEC reside no compartimento vascular (líquido plasmático) e entre as células (líquido intersticial). No compartimento vascular, cerca de 85% do líquido encontram-se no lado venoso da circulação, e 15% no lado arterial. O edema é constituído por um excesso de líquido intersticial. Com a pressão digital, o líquido intersticial geralmente pode ser deslocado da área de pressão, razão pela qual tem sido descrito como “depressível” (“*pitting*”) nos livros de língua inglesa. Se a pressão digital não produzir cacifo, o líquido intersticial não poderá se mover livremente, ou não haverá edema. O cacifo é mais frequentemente demonstrado ao aplicar-se ligeira pressão por um período mais longo de tempo em lugar de aplicar uma pressão mais forte por um período mais curto. Pode ocorrer edema não depressível na obstrução linfática (*i. e.*, linfedema) ou na fibrose regional do tecido subcutâneo, que pode-se dar com estase venosa crônica.

B. Achados laboratoriais

Nos pacientes com dispneia, a concentração sérica do peptídeo natriurético tipo B pode fornecer informações úteis além das obtidas pela anamnese e pelo exame físico. Embora esse exame tenha apenas valor secundário para classificar os pacientes cuja dispneia é facilmente determinada em pacientes com

distúrbios cardíacos ou pulmonares, com base em parâmetros clínicos, torna-se muito útil quando o diagnóstico não foi tão bem definido. Por conseguinte, a determinação da concentração do peptídeo natriurético tipo B deve ser reservada aos pacientes com dispneia, nos quais há dúvida quanto ao diagnóstico. O hipotireoidismo ou hipertireoidismo ocultos podem se manifestar na forma de insuficiência cardíaca congestiva e são passíveis de tratamento, sendo condições que podem ser diagnosticadas através de exames laboratoriais apropriados.

C. Exames de imagem

1. Radiografia de tórax — Para os pacientes com dispneia com suspeita de expansão do volume do LEC, é importante a obtenção de uma radiografia de tórax PA e de perfil, visto que a presença de congestão venosa pulmonar, edema intersticial ou linhas B de Kerley é útil para confirmar a existência de sobrecarga de volume e insuficiência cardíaca.

2. Ecocardiograma — Fornece informações valiosas sobre o estado de contratilidade do ventrículo esquerdo. A classificação da insuficiência cardíaca em disfunção “sistólica” *versus* disfunção “diastólica” propicia informações tanto prognósticas quanto terapêuticas. Além disso, podem ser obtidas algumas evidências sobre a PDFVE.

► Diagnóstico diferencial

Tipicamente, os pacientes com insuficiência cardíaca apresentam edema ou dispneia. O edema também pode resultar de síndrome nefrótica, cirrose hepática ou fatores locais. A proteinúria dentro da faixa nefrótica ($> 3,5$ g/dia), no contexto da hipoproteïnemia, sugere um componente importante de nefrose. Os estigmas típicos da cirrose hepática e as anormalidades laboratoriais que sugerem a sua presença são frequentemente diagnósticos na doença hepática. Entretanto, talvez a dificuldade diagnóstica mais comum seja estabelecer se a dispneia resulta de doença pulmonar ou cardíaca. Conforme discutido anteriormente, a constelação de achados típicos de insuficiência cardíaca na anamnese e no exame físico pode apontar fortemente para a sua etiologia, tornando desnecessária a realização de outros exames. Se houver dúvida, a determinação do nível de peptídeo natriurético tipo B e, em certas ocasiões, a ecocardiografia poderão ser de inestimável valor.

► Tratamento

O tratamento da disfunção sistólica envolve o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), agentes bloqueadores β -adrenérgicos, glicosídeos digitálicos e fármacos bloqueadores da aldosterona. Detalhes sobre os tratamentos específicos podem ser encontrados em *CURRENT Diagnosis and Treatment in Cardiology*. A discussão seguinte aborda o tratamento da própria sobrecarga de volume do LEC.

A. Restrição dietética de sal

Nos EUA, o consumo diário de sódio é de 4 a 6 g (1 g de sódio contém 43 mEq; 1 g de cloreto de sódio contém 17 mEq de

sódio). Se não for acrescentado sal às refeições, o aporte diário de sódio poderá ser reduzido a 4 g (172 mEq), enquanto uma dieta “com baixo teor de sal” típica contém 2 g (86 mEq). Podem ser prescritas dietas com conteúdo mais baixo de cloreto de sódio, porém muitos indivíduos as consideram desagradáveis ao paladar. Se forem usados substitutos do sal, é importante lembrar que contêm cloreto de potássio; por conseguinte, os diuréticos poupadores de potássio (*i. e.*, espironolactona, eplerenona, triantreno, amilorida) não devem ser utilizados com substitutos de sal. Outros fármacos que aumentam as concentrações séricas de potássio também devem ser utilizados com cautela em caso de ingestão de substituto de sal [p. ex., inibidores da enzima conversora, betabloqueadores e anti-inflamatórios não esteroides (AINE)]. Quando se prescreve uma terapia dietética para o paciente edematoso, é importante ressaltar a necessidade de restrição de cloreto de sódio, mesmo quando se administram agentes diuréticos. A potência terapêutica dos agentes diuréticos varia inversamente de acordo com o aporte dietético de sal.

B. Agentes diuréticos

Todos os agentes diuréticos de uso comum atuam através do aumento da excreção urinária de sódio. Esses fármacos podem ser divididos em cinco classes com base no local predominante de ação ao longo do néfron (Quadro 2.5). Os diuréticos osmóticos (p. ex., manitol) e os diuréticos proximais (p. ex., acetazolamida) não são utilizados como agentes primários no tratamento dos distúrbios edematosos. Entretanto, os diuréticos de alça (p. ex., furosemida), os diuréticos que atuam nos túbulos contornados distais (p. ex., hidroclorotiazida) e os diuréticos que agem no duto coletor (p. ex., espironolactona) desempenham papéis importantes, porém distintos, no tratamento dos pacientes edematosos. O tratamento diurético da insuficiência cardíaca tem por objetivo reduzir o volume do LEC e mantê-lo em nível reduzido, o que requer uma natriurese inicial; todavia, no estado de equilíbrio dinâmico, a excreção urinária de cloreto de sódio retorna próximo a seu valor basal a despeito da administração contínua de diuréticos.

É importante assinalar que um aumento na excreção de sódio e água não garantirá uma eficácia terapêutica se não houver redução do volume do LEC. Por outro lado, o retorno da excreção urinária de cloreto de sódio aos níveis “basais” não indica resistência aos diuréticos. A eficácia continuada do diurético é documentada por um rápido retorno à expansão do volume do LEC que ocorrerá se o diurético for interrompido.

Quando se inicia a administração de um diurético de alça como tratamento para o edema, é importante estabelecer uma meta terapêutica, habitualmente um peso-alvo. Se uma dose baixa não leva à natriurese, pode ser repetidamente dobrada até alcançar a dose máxima recomendada (Quadro 2.6). Quando se administra um agente diurético por via oral, a magnitude da resposta natriurética é determinada pela potência intrínseca do fármaco, pela dose, biodisponibilidade, quantidade que chega ao rim, quantidade que penetra no líquido tubular (a maioria dos diuréticos que atuam do lado luminal) e o estado fisiológico do indivíduo. Com exceção dos diuréticos proximais, a potência natriurética máxima de um agente diurético pode ser prevista com base no seu local de ação. O Quadro 2.5 mostra que os diuréticos de alça podem incrementar

Quadro 2.5 Classificação fisiológica dos agentes diuréticos

Diuréticos osmóticos
Diuréticos proximais
Inibidores da anidrase carbônica
Acetazolamida
Diuréticos de alça (F _{Na} máxima = 30%)
Inibidores de Na-K-2Cl
Furosemida
Bumetanida
Torsemida
Ácido etacrínico
Diuréticos que atuam no TCD (F _{Na} máxima = 9%)
Inibidores de Na-Cl
Clorotiazida
Hidroclorotiazida
Metolazona
Clortalidona
Indapamida ¹
Muitos outros
Diuréticos que atuam no duto coletor (F _{Na} máxima = 3%)
Bloqueadores dos canais de Na
Amilorida
Triantereno
Antagonistas da aldosterona
Espironolactona
Eplerenona

TCD, túbulo contorcido distal.
¹A indapamida também pode ter outras ações.

a excreção fracionada de Na em 30%, os diuréticos que atuam no túbulo contornado distal (TCD) podem aumentá-la em 9%, e os bloqueadores dos canais de Na podem torná-la maior em 3% da carga filtrada. A potência diurética intrínseca de um diurético é definida pela sua curva de dose-resposta, geralmente sigmoide. A relação sigmoide inclinada é o motivo pelo qual os diuréticos de alça costumam ser descritos como “agentes de alto limiar”. Quando se inicia o tratamento com diuréticos de alça, é importante assegurar que a dose irá alcançar a parte inclinada da curva de dose-resposta antes de ajustar a frequência das doses. Dado que os diuréticos de alça atuam rapidamente, muitos pacientes percebem um aumento do débito urinário várias horas após tomar o medicamento; o que pode ser útil para estabelecer que uma dose adequada foi alcançada. Como os diuréticos de alça são de ação curta, qualquer aumento do débito urinário mais de 6 h após uma dose não está relacionado com os efeitos do fármaco, motivo pelo qual os diuréticos de alça devem ser administrados, em sua maioria, pelo menos 2 vezes/dia, quando tomados por via oral.

A biodisponibilidade dos agentes diuréticos varia amplamente entre as classes de fármacos, entre diferentes fármacos da mesma classe e mesmo nos próprios fármacos. A biodisponibilidade dos diuréticos de alça varia de 10 a 100% (média de 50% para a furosemida, 80 a 100% para a bumetanida e torsemida). A pouca biodisponibilidade pode ser habitualmente superada por uma dose apropriada; todavia, alguns fármacos, como a furosemida, são absorvidos de modo variável pelo mesmo paciente em diferentes dias, dificultando a titulação precisa. Costuma-se dobrar a dose de furosemida quando se passa da terapia intravenosa para a oral, porém a relação entre a dose intravenosa e a oral pode variar. Por exemplo, a quantidade de sódio excretado durante 24 h se assemelha quando a furosemida é administrada a um indivíduo normal por vias oral ou intravenosa, apesar de sua biodisponibilidade de 50%. Esse paradoxo decorre do fato de que a absorção da furosemida oral é mais lenta do que a sua depuração, resultando em cinética “limitada pela absorção”. Por conseguinte, concentrações séricas efetivas da furosemida persis-

Quadro 2.6 Doses limiares (máximas) de diuréticos de alça¹

	Furosemida (mg)		Bumetanida (mg)		Torsemida (mg)	
	IV	VO	IV	VO	IV	VO
Insuficiência renal						
TFG de 20 a 50 mL/min	80	80 a 160	2 a 3	2 a 3	50	50
TFG < 20 mL/min	200	240	8 a 10	8 a 10	100	100
Insuficiência renal aguda grave	500	NA	12	NA		
Síndrome nefrótica	120	240	3	3	50	50
Cirrose	40 a 80	80 a 160				1
	1 a 2	10 a 20				10 a 20
Insuficiência cardíaca congestiva	40 a 80	160 a 240	2 a 3	2 a 3	20 a 50	50

¹A dose limiar indica a que produz o aumento máximo na excreção fracionária de sódio. Doses maiores podem aumentar a natriurese diária efetiva por aumentar a duração da natriurese sem tornar maior a taxa máxima. TFG, taxa de filtração glomerular.
(Reproduzido, com autorização, de Brady HR, Wilcox CS, eds.: *Therapy in Nephrology & Hypertension*, WB Saunders, 1999.)

Quadro 2.7 Complicações dos diuréticos

Contração do volume vascular
 Hipotensão ortostática (devido à depleção de volume)
 Hipopotassemia (produzida pelos diuréticos de alça e dos TCD)
 Hiperpotassemia (devido à espironolactona, eplerenona, triantereno e amilorida)
 Ginecomastia (espironolactona)
 Hiperuricemia
 Hipercalemia (tiazídicos)
 Hipercolesterolemia
 Hiponatremia (especialmente com diuréticos que atuam no TCD)
 Alcalose metabólica
 Desconforto gastrointestinal
 Hiperglicemia
 Pancreatite (diuréticos que atuam no TCD)
 Nefrite intersticial alérgica

TCD, túbulo contorcido distal.

tem por mais tempo quando o fármaco é administrado por via oral, visto que um reservatório formado no trato gastrointestinal continua suprindo furosemida ao corpo. Essa relação é válida para o indivíduo normal. Assim, é difícil prever a relação precisa entre as doses orais e as intravenosas.

As complicações da terapia com diuréticos estão listadas no Quadro 2.7. Embora a hiponatremia possa ser uma complicação do tratamento com diuréticos, a furosemida pode ajudar a melhorar a hiponatremia em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando associada a inibidores da ECA, provavelmente ao melhorar o débito cardíaco. A hipopotassemia e a hipomagnesemia constituem complicações frequentes do tratamento diurético em pacientes com insuficiência cardíaca, devido ao hiperaldosteronismo secundário, o que aumenta o aporte de sódio nos locais distais, onde a aldosterona estimula a secreção de potássio. Além disso, pode ocorrer perda renal grave de magnésio no contexto do hiperaldosteronismo secundário e da administração de diuréticos de alça. Como a depleção tanto de magnésio quanto de potássio provoca efeitos deletérios semelhantes sobre o coração, e a reposição de potássio é muito difícil na presença de depleção de magnésio, a reposição com suplementos de ambos os cátions é frequentemente necessária em pacientes com insuficiência cardíaca. Essas complicações tornaram-se menos comuns com o advento do tratamento com antagonistas dos receptores mineralocorticoides.

Uma preocupação relativa ao bloqueio da aldosterona é a hiperpotassemia. Hoje, recomenda-se que o potássio sérico seja monitorado 1 semana após o início da terapia com bloqueador da aldosterona, depois de 1 mês e, posteriormente, a cada 3 meses. A elevação nos níveis séricos de potássio de 5,5 mEq/l deve levar a uma avaliação à procura de medicações, como suplementos de potássio ou AINE, passíveis de contribuir para a hiperpotassemia. Se esses fatores não forem detectados, a dose do bloqueador da aldosterona deverá ser reduzida de 25 mg em dias alternados. É prudente evitar o uso de bloqueadores da aldosterona em pacientes

com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min, sendo preciso ter cautela naqueles com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min. Esses pacientes devem ser acompanhados mais rigorosamente do que o recomendado anteriormente.

Ely EW, Haponik EF: Using the chest radiograph to determine intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Chest* 2002;121:942. [PMID: 11888980]

Sandham JD *et al.*: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5. [PMID: 12510037]

Wang CS *et al.*: Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005;294:1944. [PMID: 16234501]

RESISTÊNCIA AOS DIURÉTICOS**FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO**

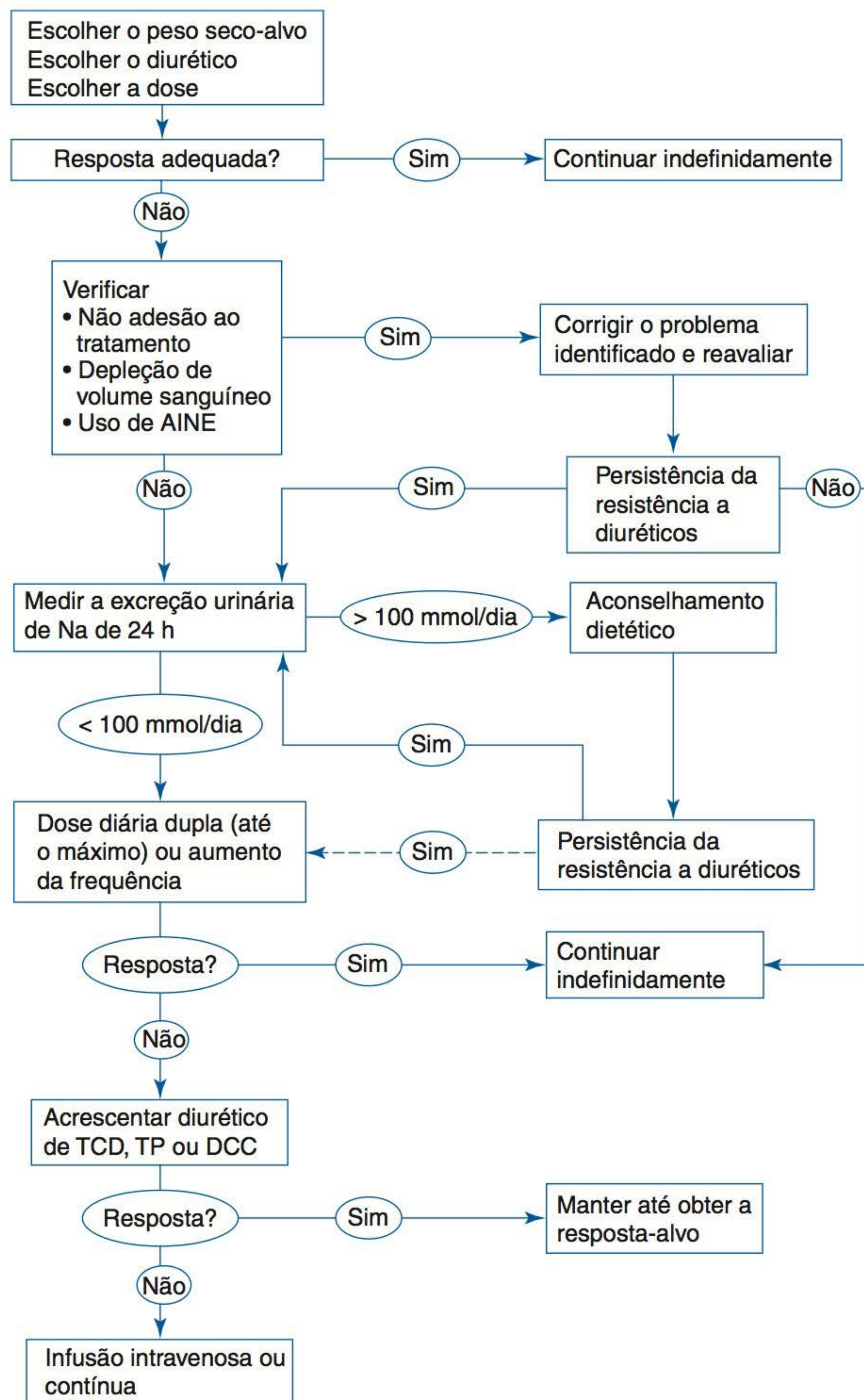
- ▶ Diurese inadequada apesar de doses máximas de diuréticos de alça.
- ▶ Excluir a síndrome nefrótica oculta.
- ▶ Excluir complicações com o uso de fármacos, como os AINE.
- ▶ Excluir um aporte excessivo de NaCl (medição da excreção de Na na urina de 24 h).

Considerações gerais

Os pacientes são considerados resistentes a diuréticos quando se observa uma redução inadequada do volume do LEC apesar da administração de doses quase máximas de diuréticos de alça.

Achados clínicos**A. Sinais e sintomas**

Os principais sinais e sintomas de resistência a diuréticos são os que indicam a expansão do volume do LEC, conforme descrito anteriormente. A causa da resistência a diuréticos que mais provoca transtorno é a evolução da doença subjacente, visto que pode ser difícil abordar esta situação. Contudo, é sempre importante procurar evidências de causas reversíveis ou inesperadas, de modo que se possa planejar o tratamento apropriado e eficaz (ver a Fig. 2.1). Talvez a causa mais comum de resistência a diuréticos seja o comprometimento do aporte do fármaco ao local ativo. Os diuréticos — como os diuréticos de alça, diuréticos que atuam no TCD e a amilorida — atuam, em sua maioria, a partir da superfície luminal. Embora os diuréticos sejam pequenas moléculas, a maior parte delas circula firmemente ligada às proteínas e alcança o líquido tubular principalmente por secreção, verificando-se a ocorrência de resistência a diuréticos quando esses fármacos não alcançam o líquido tubular em níveis suficientes. Os ânions urêmicos, os AINE, a probenecida e as penicilinas inibem a secreção dos diuréticos de alça e do TCD no



▲ **Fig. 2.1** Algoritmo para o tratamento do paciente resistente a diuréticos. AINE, anti-inflamatório não esteroide; TCD, túbulo contorcido distal; TP, túbulo proximal; DCC, duto coletor cortical. (Reproduzida, com autorização, de Brady HR, Wilcox CS, eds., *Therapy in Nephrology & Hypertension*, WB Saunders, 1999.)

Líquido tubular. Assim, é preciso sempre investigar uma história de insuficiência renal ou uso de um dos fármacos anteriormente mencionados. A doença renal crônica desvia a curva de dose-resposta dos diuréticos de alça para a direita, exigindo uma dose mais alta para se obter o efeito máximo. Com frequência, os pacientes com doença renal crônica recebem doses abaixo das necessárias para produzir eficácia terapêutica.

B. Achados laboratoriais

Uma causa comum da aparente resistência a diuréticos consiste no excessivo consumo dietético de cloreto de sódio. Quando o consumo de cloreto de sódio é alto, pode ocorrer retenção renal de cloreto de sódio entre períodos natriuréticos, mantendo a expansão do volume do LEC. Uma história cuidadosa de consumo dietético de sal é sempre essencial, porém a determinação do sódio excretado na urina durante 24 h pode ser útil para o diagnóstico de consumo excessivo. Encontrando-se o paciente em estado de equilíbrio dinâmico (peso estável), o sódio urinário excretado durante 24 h será igual ao do consumo dietético. Se a excreção de sódio ultrapassar 100 a 120 mmol/dia (aproximadamente 2 a 3 g de sódio/dia), isso significa que o consumo dietético de cloreto de sódio é demasiado alto, devendo-se efetuar um aconselhamento dietético. Se a excreção de sódio ultrapassar 100 a 120 mmol/dia, isso também indica que o paciente não apresenta resistência a diuréticos; tal taxa de excreção de sódio deve ser suficiente para induzir a um equilíbrio negativo do sal.

Conforme assinalado anteriormente, a resistência a diuréticos é comum na doença renal crônica. Além disso, o próprio tratamento com agentes diuréticos, especialmente no contexto dos inibidores da ECA, pode predispor à insuficiência renal aguda. A insuficiência renal tanto aguda quanto crônica leva à resistência a diuréticos, e é sempre importante determinar a ureia sanguínea, bem como o nível sérico de creatinina.

▶ Tratamento

Dispõe-se de várias estratégias para alcançar um controle eficaz do volume do LEC em pacientes que não respondem a doses integrais de diuréticos de alça.

A. Terapia com a combinação de diuréticos

Pode-se acrescentar um diurético de outra classe a um esquema que inclui um diurético de alça (ver o Quadro 2.8). Essa estratégia produz um verdadeiro sinergismo; a associação de agentes é mais efetiva do que a soma das respostas de cada um deles. Os diuréticos com ação no TCD constituem a classe mais comumente associada a diuréticos de alça. Eles inibem as alterações adaptativas no néfron distal que aumentam a capacidade de reabsorção do túbulo e limitam a potência dos diuréticos de alça. Além disso, os diuréticos que atuam no TCD possuem meias-vidas mais longas do que os diuréticos de alça. Por conseguinte, esses fármacos impedem ou atenuam a retenção de NaCl durante os períodos entre as doses de diuréticos de alça, aumentando, assim, o seu efeito efetivo. Quando se combinam dois diuréticos, o diurético com ação no TCD deve geralmente ser administrado antes do diurético de alça (um intervalo de 1 h é razoável), a fim de assegurar o bloqueio

Quadro 2.8 Terapia com a combinação de diuréticos (acrescentar um diurético de alça já em dose máxima)

Diuréticos com ação no túbulo contorcido distal
Metolazona, 2,5 a 10 mg/dia VO ¹
Hidroclorotiazida (ou equivalente), 25 a 100 mg/dia VO
Clorotiazida, 500 a 1.000 mg IV
Diuréticos com ação no túbulo proximal
Acetazolamida, 250 a 375 mg/dia ou até 500 mg IV
Diuréticos com ação no duto coletor
Espironolactona, 100 a 200 mg/dia
Amilorida, 5 a 10 mg/dia

¹Em geral, é mais apropriado administrar a metolazona por um período limitado de tempo (3 a 5 dias), ou reduzir a sua frequência para 3 vezes/semana após a redução do volume do líquido extracelular para o nível-alvo. Somente em pacientes que permanecem com expansão do volume é que as doses integrais devem ser mantidas indefinidamente, com base no peso-alvo. (Reproduzido, com autorização, de Brady HR, Wilcox CS, eds.: *Therapy in Nephrology & Hypertension*, WB Saunders, 1999.)

do transporte de NaCl no néfron distal quando recebe soluto em grande quantidade. Indicando-se a terapia intravenosa, pode-se utilizar a clorotiazida (500 a 1.000 mg). A metolazona é o diurético com ação no TCD mais frequentemente combinado com diuréticos de alça em virtude de sua meia-vida relativamente longa e dos relatos de sua eficiência mesmo na presença de insuficiência renal. Entretanto, outros tiazídicos e diuréticos semelhantes aos tiazídicos parecem igualmente eficazes mesmo na presença de insuficiência renal grave. A notável eficiência da terapia com a combinação de diuréticos está associada a complicações em um número significativo de pacientes. As perdas hidreletrolíticas maciças durante a terapia com a combinação de diuréticos levaram ao colapso circulatório, sendo necessário proceder a um cuidadoso acompanhamento desses pacientes. Deve-se acrescentar a menor dose efetiva do diurético com ação no TCD ao esquema de diuréticos de alça; com frequência, os pacientes podem ser tratados com terapia de combinação por apenas alguns dias; a seguir, retorna-se ao esquema de um único agente. Quando há necessidade de terapia de combinação contínua, podem ser suficientes doses baixas de diurético com ação no TCD (2,5 mg de metolazona ou 25 mg de hidroclorotiazida), administradas apenas 2 ou 3 vezes/semana.

B. Infusão contínua de diuréticos

Para os pacientes hospitalizados resistentes à terapia com diuréticos, uma abordagem diferente consiste na infusão contínua de diuréticos de alça (ver o Quadro 2.9). As infusões contínuas de diuréticos têm várias vantagens sobre a administração de injeções de diuréticos. Em primeiro lugar, como evitam os picos e vales de concentração dos diuréticos, as infusões contínuas evitam a ocorrência de períodos de equilíbrio positivo do NaCl (retenção pós-diurética de NaCl); em segundo lugar, são mais eficientes do que a terapia com injeção intravenosa direta (a quantidade de NaCl excretada por miligrama do fármaco administrado é maior); em terceiro lugar, alguns pacientes resistentes às grandes doses de diuréticos administradas por injeção intravenosa direta responderam

Quadro 2.9 Infusão contínua de diuréticos de alça

Diurético	Injeção IV inicial (mg)	Velocidade de infusão (mg/h)		
		TFG < 25 mL/min	TFG 25 a 75 mL/min	TFG > 75 mL/min
Furosemida	40	20, a seguir 40	10, a seguir 20	10
Bumetanida	1	1, a seguir 2	0,5, a seguir 1	0,5
Torsemida	20	10, a seguir 20	5, a seguir 10	5

TFG, taxa de filtração glomerular.

à infusão contínua; em quarto lugar, a resposta diurética pode ser titulada; na unidade de tratamento intensivo, onde a administração obrigatória de líquido deve ser equilibrada pela sua excreção, pode-se obter um excelente controle da excreção de NaCl e água. Por fim, as complicações associadas a altas doses de diuréticos de alça, como ototoxicidade, parecem menos comuns quando são administradas grandes doses na forma de infusão contínua. As doses diárias totais de furosemida > 1 g têm sido bem toleradas quando administradas durante 24 h. Uma abordagem consiste na administração de uma dose de ataque de 20 mg de furosemida, seguida de infusão contínua, 4 a 60 mg/h. Em pacientes com função renal preservada, a terapia numa faixa posológica mais baixa deve ser suficiente. Na presença de insuficiência renal, podem ser utilizadas doses mais altas; todavia, os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados à procura de efeitos colaterais, como depleção do volume do LEC e ototoxicidade.

C. Ultrafiltração

Quando a terapia com agentes diuréticos falha, tem sido utilizada a ultrafiltração, realizada com equipamento de hemodiálise ou com aparelho de ultrafiltração especializado. Embora essa abordagem não seja recomendada para uso rotineiro, a resposta à remoção de volume através de ultrafiltração pode ser mais sustentada do que após uma remoção equivalente de volume com o uso de diuréticos.

Salvador DR *et al.*: Continuous infusion *versus* bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev:CD003178, 2005. [PMID: 16034890]

CIRROSE HEPÁTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ História de alcoolismo ou hepatite viral.
- ▶ Estigmas da doença hepática crônica, como icterícia e angiomas aracneiformes.
- ▶ Sinais de hipertensão portal, como a ascite.
- ▶ As anormalidades laboratoriais consistem na elevação da bilirrubina e nos níveis reduzidos de albumina.

Considerações gerais

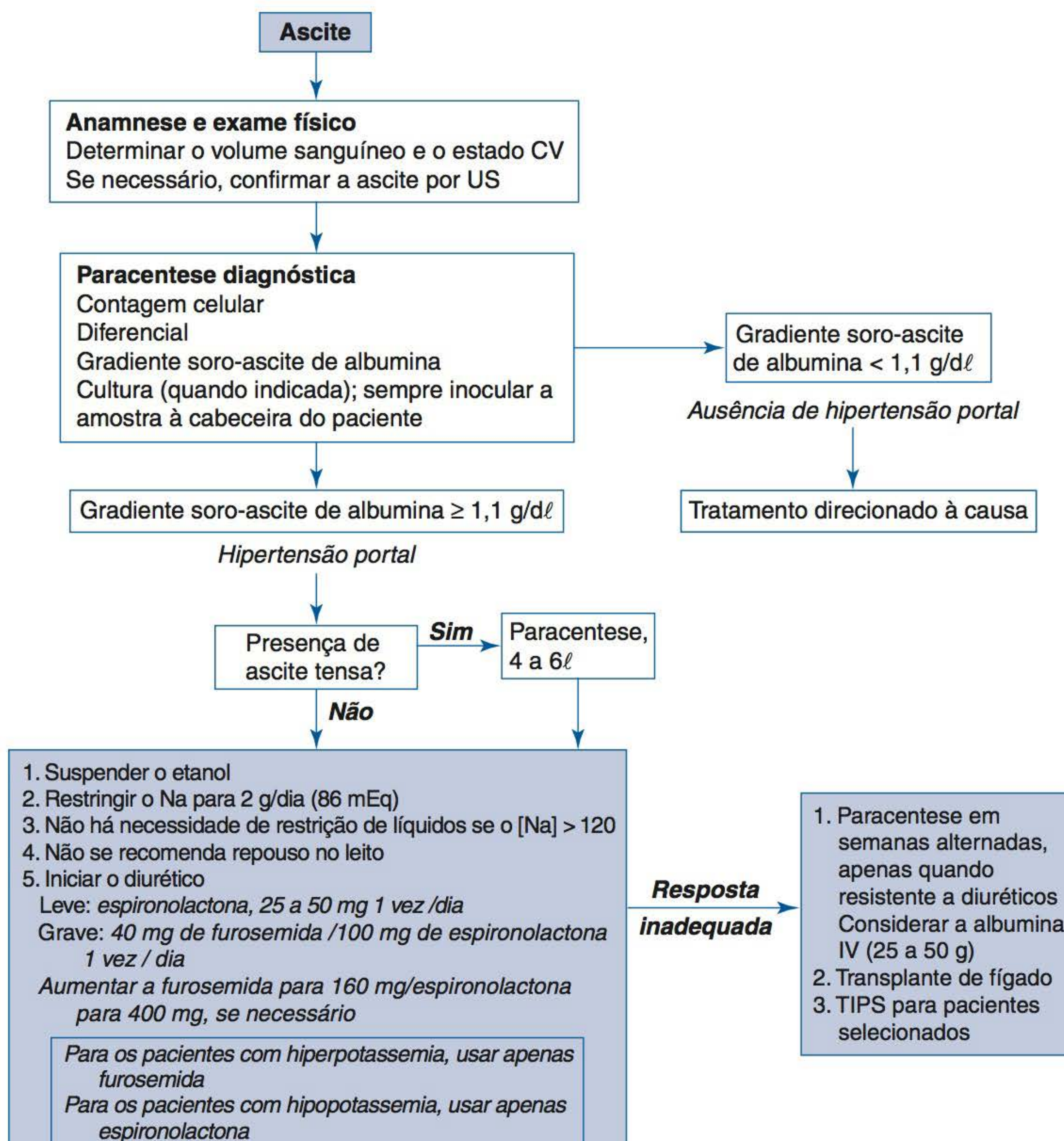
A patogenia da retenção renal de sódio e água é semelhante em todas as variedades de cirrose, como as cirroses alcoólica, viral e biliar. Estudos realizados tanto em seres humanos quanto em animais indicam que a retenção renal de sódio e água precede à formação de ascite na cirrose. Por conseguinte, a teoria clássica do enchimento deficiente — que atribuía a retenção renal de sódio e água, observada na cirrose, à formação de ascite com a consequente hipovolemia — parece insustentável como mecanismo primário. Dado que a expansão do volume plasmático secundária à excreção renal de sódio e água ocorre antes da formação de ascite, foi proposta a teoria do transbordamento para a formação de ascite. Essa teoria postula que um processo que não foi definido, desencadeado pelo comprometimento do fígado (p. ex., aumento da pressão intra-hepática), provoca retenção renal de sódio e água, que, em seguida, transborda para o abdome devido à hipertensão portal. Entretanto, essa teoria do transbordamento deduz que a retenção renal de sal e a formação de ascite estariam associadas a menores níveis da vasopressina, renina, aldosterona e norepinefrina. Como esses hormônios aumentam progressivamente com o avanço da cirrose do estado de compensação (sem ascite) para a descompensação (presença de ascite) e síndrome hepatorenal, a hipótese do transbordamento não parece explicar também a retenção renal de sódio e água associada a cirrose avançada. A teoria da vasodilatação arterial periférica é compatível com a maioria das observações feitas em pacientes durante os vários estágios da cirrose. De acordo com essa teoria, a cirrose provoca vasodilatação arterial e declínio da pressão arterial; a hipotensão estimula a retenção renal de NaCl. A causa da vasodilatação arterial primária na cirrose não está bem elucidada; todavia, sabe-se que ela ocorre precocemente na evolução da doença, antes da formação de ascite. A abertura de derivações (*shunts*) arteriovenosas esplâncnicas existentes pode responder por parte da vasodilatação arterial inicial. Mais tarde, podem ocorrer também derivações portossistêmicas e arteriovenosas anatomicamente novas, secundárias à hipertensão portal.

Tratamento

As opções para o tratamento da ascite cirrótica e do edema consistem na restrição dietética de NaCl, agentes diuréticos, paracentese de grande volume, derivação peritôniovenosa, derivação portossistêmica (habitualmente derivação portossistêmica transjugular ou TIPS) e transplante de fígado (ver a Fig. 2.2). Cada uma dessas condutas desempenha um papel no tratamento da ascite cirrótica, porém a maioria dos pacientes pode ser tratada com sucesso através de restrição dietética, uso de diuréticos e, quando necessário, paracentese de grande volume.

A. Diuréticos

A terapia inicial da ascite cirrótica é de suporte, consistindo em restrição dietética de sódio e interrupção do consumo de álcool. Quando essas manobras não demonstram ser adequadas, deve-se iniciar o tratamento diurético com espironolactona. Nesta situação, a espironolactona tem várias vantagens sobre os diuréticos de alça. Em primeiro lugar, é mais eficaz do que a



▲ **Fig. 2.2** Algoritmo para o tratamento da ascite. TIPS, derivação portossistêmica intra-hepática transjugular, na sigla em inglês. (Reproduzida, com autorização, de Brady HR, Wilcox CS, eds.: *Therapy in Nephrology & Hypertension*, 2nd ed., WB Saunders, 2003.)

furosemida como agente isolado para reduzir a ascite da cirrose. Em segundo lugar, consiste em um diurético de ação longa que pode ser administrado 1 vez/dia em doses que variam de 25 a 400 mg/dia. Em terceiro lugar, diferentemente da maioria dos outros diuréticos, não ocorre hipopotassemia quando se administra espironolactona. A hipopotassemia aumenta a amoniogênese renal e pode precipitar a encefalopatia.

Os efeitos colaterais mais comuns da espironolactona consistem em ginecomastia dolorosa e hiperpotassemia. A ginecomastia é menos comum com o antagonista mais seletivo, a eplerenona, que pode substituir a espironolactona; todavia, dispõe-se de menos informações acerca de sua eficácia no trata-

mento da ascite cirrótica. A amilorida, outro diurético poupador de K, pode ser utilizada como alternativa, embora a espironolactona tenda a ser mais efetiva. Para os pacientes que não respondem à espironolactona em baixa dose, ela pode ser combinada com a furosemida, começando com 100 mg de espironolactona / 40 mg de furosemida (até uma dose máxima de 400 mg de espironolactona / 160 mg de furosemida). Esse esquema tem as vantagens de administração de uma dose única ao dia e ocorrência de hipopotassemia mínima.

A taxa apropriada de diurese depende da presença ou ausência de edema periférico. Como a mobilização do líquido ascítico para o compartimento vascular é lenta (aproximadamente

500 mL/dia), a taxa de diurese diária deve ser limitada a 0,5 kg/dia na ausência de edema periférico. Se houver edema, a maioria dos pacientes poderá tolerar uma remoção de até 1,0 kg/dia de líquido. Dado que a ascite no paciente cirrótico descompensado está associada a complicações substanciais, — como (1) peritonite bacteriana espontânea (taxa de mortalidade de 50 a 80%), que não ocorre na ausência de ascite; (2) comprometimento da deambulação, diminuição do apetite, bem como dores lombar e abdominal; (3) diafragma elevado com a diminuição da ventilação, predispondo à hipoventilação, atelectasia e infecções pulmonares; e (4) efeitos estéticos e psicológicos negativos —, o tratamento da ascite com diuréticos e restrição de sódio é apropriado. A abordagem delineada anteriormente é bem-sucedida em aproximadamente 90% dos pacientes, e as complicações são raras. Em estudos mais antigos, nos quais foram relatadas complicações da terapia diurética, foram usados frequentemente esquemas de diuréticos mais agressivos.

B. Paracentese de grande volume

Foi constatado que a paracentese total em incrementos durante 3 dias ou, mais comumente, em um único período apresenta menos complicações; em alguns estudos, a paracentese parece ter uma incidência mais baixa de complicações do que o tratamento com diuréticos. Na ausência de edema periférico, pode-se infundir albumina (6 g para cada litro de líquido ascítico removido) para reduzir o comprometimento hemodinâmico. O uso da albumina permanece controverso em pacientes com edema concomitante. Com frequência, os pacientes preferem a paracentese ao tratamento diurético, visto que os sintomas melhoram mais rapidamente; todavia, os diuréticos e a restrição de sal continuam sendo as principais abordagens, mostrando-se necessários entre os períodos de paracentese mesmo nos pacientes que não podem ser mantidos apenas com diuréticos.

C. Derivação portossistêmica

Hoje, a derivação portossistêmica é habitualmente efetuada através de TIPS. Estudos clínicos não controlados sugerem que a TIPS aumenta o débito urinário, reduz a ascite e diminui o uso de diuréticos. Em certa metanálise, foi constatado que a TIPS é efetiva para reduzir a ascite; entretanto, também se verificou que ela está associada a uma taxa significativa de complicações, como a indução de encefalopatia, por isso continua sendo reservada aos pacientes verdadeiramente refratários que não receberão transplante de fígado. Considerações semelhantes aplicam-se à derivação peritoniovenosa (LeVeen). Em estudos clínicos controlados, foi demonstrado que tal derivação reduz a ascite mais efetivamente do que a paracentese ou os diuréticos, porém esteve associada a elevada taxa de complicações, e não houve qualquer vantagem da derivação em termos de sobrevida.

D. Transplante de fígado

O desenvolvimento de ascite em paciente cirrótico previamente compensado é uma indicação para o transplante de fígado. Tendo em vista a morbidade e mortalidade associadas à

cirrose descompensada, o transplante de fígado constitui um importante tratamento para a expansão do volume do LEC que acompanha a ascite cirrótica. O agravamento da ascite em indivíduo previamente estável é mais frequentemente causado por doença hepática progressiva, mas também deve levar à pesquisa de carcinoma hepatocelular e trombose da veia porta.

Albillos A *et al.*: A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990. [PMID: 16139922]

SÍNDROME NEFRÓTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Sinais de expansão do volume do LEC, como o edema.
- ▶ Proteinúria > 3,5 g/dia.
- ▶ Hipoalbuminemia.
- ▶ Pode haver ou não hiperlipidemia.
- ▶ A função renal pode estar normal ou comprometida.

▶ Considerações gerais

Outra causa importante de edema é a síndrome nefrótica, cujas características clínicas essenciais consistem em (> 3,5 g/dia), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema. O edema nefrótico poderá ser confundido com insuficiência cardíaca congestiva se não forem pesquisadas evidências de proteinúria ou hipoalbuminemia. Quanto mais baixa a concentração plasmática de albumina, maior a probabilidade de anasarca; entretanto, o grau de consumo de sódio também constitui um determinante para o grau do edema. A síndrome nefrótica tem muitas causas (ver o Cap. 23). Esta análise focaliza o tratamento da expansão do volume do LEC na nefrose.

▶ Patogenia

A patogenia da expansão do volume do LEC na síndrome nefrótica é mais variável que a da insuficiência cardíaca congestiva ou ascite cirrótica. Tradicionalmente, acreditava-se que a expansão do volume do LEC na síndrome nefrótica dependia do enchimento deficiente da circulação arterial. Contudo, várias observações levantaram dúvidas quanto a essa hipótese, tendo sido sugerido um papel para a retenção renal primária de cloreto de sódio na patogenia do edema nefrótico. Enquanto a retenção renal “primária” de NaCl pode contribuir para o edema nefrótico em muitos pacientes, não é frequentemente o único mecanismo, por isso parece que a síndrome nefrótica reflete uma combinação de retenção renal primária de cloreto de sódio e enchimento deficiente relativo. A principal consequência da presença de um componente de retenção primária de sódio renal é a de que os pacientes nefróticos frequentemente toleram esquemas de diuréticos relativamente agressivos sem consequências indevidas.

► Tratamento

O enfoque inicial da terapia deve ser direcionado às causas sistêmicas da síndrome nefrótica passíveis de tratamento, como o lúpus eritematoso sistêmico ou uso de fármacos (p. ex., fenitoína, AINE) (ver os capítulos sobre processos mórbidos específicos para mais detalhes).

A. Diuréticos

O tratamento do edema em pacientes nefróticos envolve a restrição dietética de sódio e o uso de diuréticos, como em outros distúrbios da expansão do volume. Dado que os pacientes nefróticos podem não apresentar um enchimento tão deficiente quanto aqueles com cirrose ou insuficiência cardíaca congestiva, os diuréticos são frequentemente bem tolerados. Os diuréticos de alça são sempre utilizados como tratamento inicial. Entretanto, por vários motivos, os pacientes nefróticos frequentemente são muito resistentes a esses fármacos. Embora a baixa concentração sérica de albumina possa aumentar o volume de distribuição dos diuréticos, e a albumina no lúmen tubular ligar-se aos diuréticos, estes fatores não são considerados como causas predominantes

de resistência. Com efeito, a resistência a diuréticos provavelmente reflete uma combinação de redução da taxa de filtração glomerular (devido a doença glomerular continuada) e intensa retenção renal de cloreto de sódio (refletindo tanto a retenção renal primária de sódio quanto redistribuição do líquido do compartimento vascular para o interstício).

B. Albumina

A administração de albumina a pacientes com síndrome nefrótica pode ser onerosa e causar edema pulmonar. A mistura de albumina com diurético de alça (6,25 g de albumina por 40 mg de furosemida) pode induzir à diurese em pacientes com hipoalbuminemia grave. A coadministração de furosemida e albumina pode ser mais eficaz do que a albumina ou a furosemida isoladamente, porém apenas de modo marginal. Em geral, a albumina deve ser reservada aos pacientes mais refratários que apresentam hipoalbuminemia grave.

Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:798. [PMID: 11856788]

3

Distúrbios do balanço hídrico: hiponatremia e hipernatremia

Clancy Howard, MD, e Tomas Berl, MD

HIPONATREMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A hiponatremia ocorre devido a excesso de água corporal total em relação ao sódio corporal total.
- ▶ A determinação do estado de volume extracelular e dos índices urinários ajuda na classificação da hiponatremia.

▶ Considerações gerais

Ocorre hiponatremia quando a concentração sérica de sódio cai abaixo de 135 mEq/ℓ. Nos indivíduos saudáveis, a concentração de sódio é estreitamente regulada para permanecer entre 138 e 142 mEq/ℓ, apesar de amplas variações no aporte de água (Fig. 3.1). Quando se ingere água em excesso, o rim normal dilui a urina, excreta o excesso de água e impede o desenvolvimento de hiponatremia. A hiponatremia ocorre quando o aporte de água excede a capacidade da sua excreção, levando à diluição do sódio corporal total.

▶ Patogenia

A concentração de sódio constitui o principal determinante da osmolalidade plasmática, por isso, a hiponatremia indica habitualmente baixa osmolalidade do plasma. A osmolalidade plasmática pode ser estimada pela seguinte equação:

$$\text{Osm plasmática} = (2 \times [\text{Na}]) + ([\text{mg/dℓ de ureia}]/6) + ([\text{mg/dℓ de glicose}]/18)$$

A baixa osmolalidade plasmática, mais do que a própria hiponatremia, constitui a principal causa dos sintomas de hiponatremia. A hiponatremia que não é acompanhada de hiposmolalidade não produz sinais nem sintomas, não requerendo tratamento específico.

A limitação da capacidade dos rins de excretar água nos estados hiponatrêmicos deve-se, na maioria dos casos, à ação

persistente do hormônio antidiurético (ADH, vasopressina), o qual atua no néfron distal, diminuindo a excreção renal de água. Por conseguinte, a ação do ADH consiste em concentrar a urina e, conseqüentemente, em diluir o soro. Em circunstâncias normais, a liberação do ADH é estimulada primariamente pela hiperosmolalidade. Entretanto, em condições de grave depleção do volume intravascular ou hipotensão, o ADH pode ser liberado mesmo na presença de hipo-osmolalidade sérica. Os estados mórbidos caracterizados por baixo débito cardíaco ou vasodilatação sistêmica resultam em depleção do volume intravascular “efetivo”, podendo estimular a liberação do ADH.

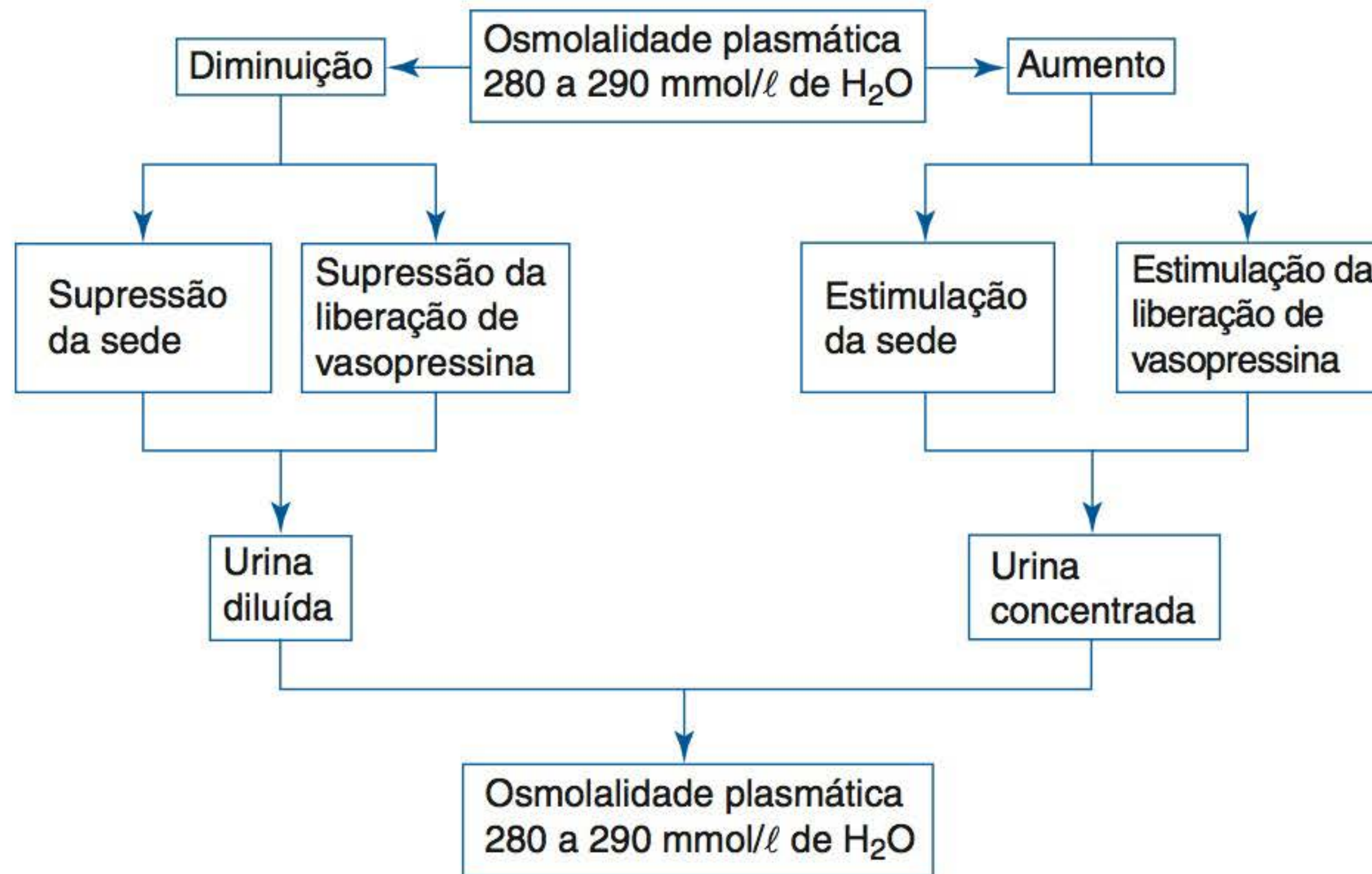
É importante ressaltar que o ADH por si só não é suficiente para causar hiponatremia. Apenas quando o aporte de água excede a sua capacidade de excreção é que pode ocorrer hiponatremia. Em alguns casos, a ingestão maciça de água ou um defeito no mecanismo de concentração da urina podem causar hiponatremia apesar da ausência completa de ADH circulante.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da hiponatremia resultam mais provavelmente dos edemas celular e cerebral. Podem ocorrer cefaleia, letargia, confusão, fraqueza, psicose, ataxia, convulsões e coma. Embora não haja nenhuma correlação consistente entre o grau de hiponatremia e as manifestações neurológicas, os pacientes com convulsões e alteração do sensorio geralmente apresentam concentrações séricas de sódio < 120 mEq/ℓ.

A compreensão sobre a fisiologia do movimento da água é essencial para entender a sintomatologia e o tratamento apropriado dos distúrbios do balanço hídrico. Na hiponatremia, a queda da osmolalidade plasmática produz um movimento osmótico de água do compartimento extracelular hipotônico para o interior das células relativamente hipertônicas. Quando o movimento da água nas células ocorre rapidamente e excede a capacidade de compensação das células, verifica-se edema celular e podem aparecer os sintomas de hiponatremia. No decorrer de alguns dias, as células cerebrais são capazes de se adaptar a uma tonicidade extracelular diminuindo através da



▲ **Fig. 3.1** Controle normal da osmolalidade plasmática.

perda de osmólitos, tornando menor, assim, a tonicidade intracelular. Com a adaptação das células, a rápida correção da hiponatremia pode deixar o espaço extracelular relativamente hipertônico. Esse estado induz à saída de água das células para o espaço extracelular hipertônico, causando desidratação celular. No cérebro, tal processo pode levar à mielinólise pontina central (MPC).

Em consequência, a hiponatremia aguda que se desenvolve em menos de 48 h tem mais tendência a manifestar sintomas típicos devido à falta de adaptação cerebral completa. Por outro lado, a hiponatremia que se desenvolve no decorrer de mais de 48 h, mesmo quando grave, pode ser totalmente assintomática em virtude da capacidade adaptativa do cérebro.

B. Achados laboratoriais

Os achados clínicos típicos da hipovolemia consistem em diminuição do turgor da pele, achatamento das veias do pescoço, mucosas e axilas secas, hipotensão ortostática e taquicardia. Nos casos leves, a hipovolemia pode não ser clinicamente aparente, mas resulta habitualmente em avidez renal de sódio e concentração urinária de sódio $< 10 \text{ mEq/l}$. Os vômitos são algumas vezes acompanhados de alcalose metabólica, que determina a perda urinária de bicarbonato e de sódio, aumentando a concentração urinária de sódio para $> 20 \text{ mEq/l}$. Nesta situação, a hipovolemia pode ser confirmada pela determinação da concentração urinária de cloreto, tipicamente $< 10 \text{ mEq/l}$ nesse contexto. Em geral, ocorrem perdas renais de volume devido à administração de diuréticos, resultando em concentração urinária de sódio $> 10 \text{ mEq/l}$.

Um aumento do volume extracelular pode ser evidenciado pela distensão das veias do pescoço, edema pulmonar, ascite ou edema dos membros inferiores. Em geral, a hiponatremia hipervolêmica decorre de estados de retenção de volume, como

insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica ou insuficiência renal avançada. Na ausência da administração de diuréticos, a hiponatremia hipervolêmica é habitualmente acompanhada de hipovolemia “efetiva” e, conseqüentemente, de uma concentração urinária de sódio $< 10 \text{ mEq/l}$.

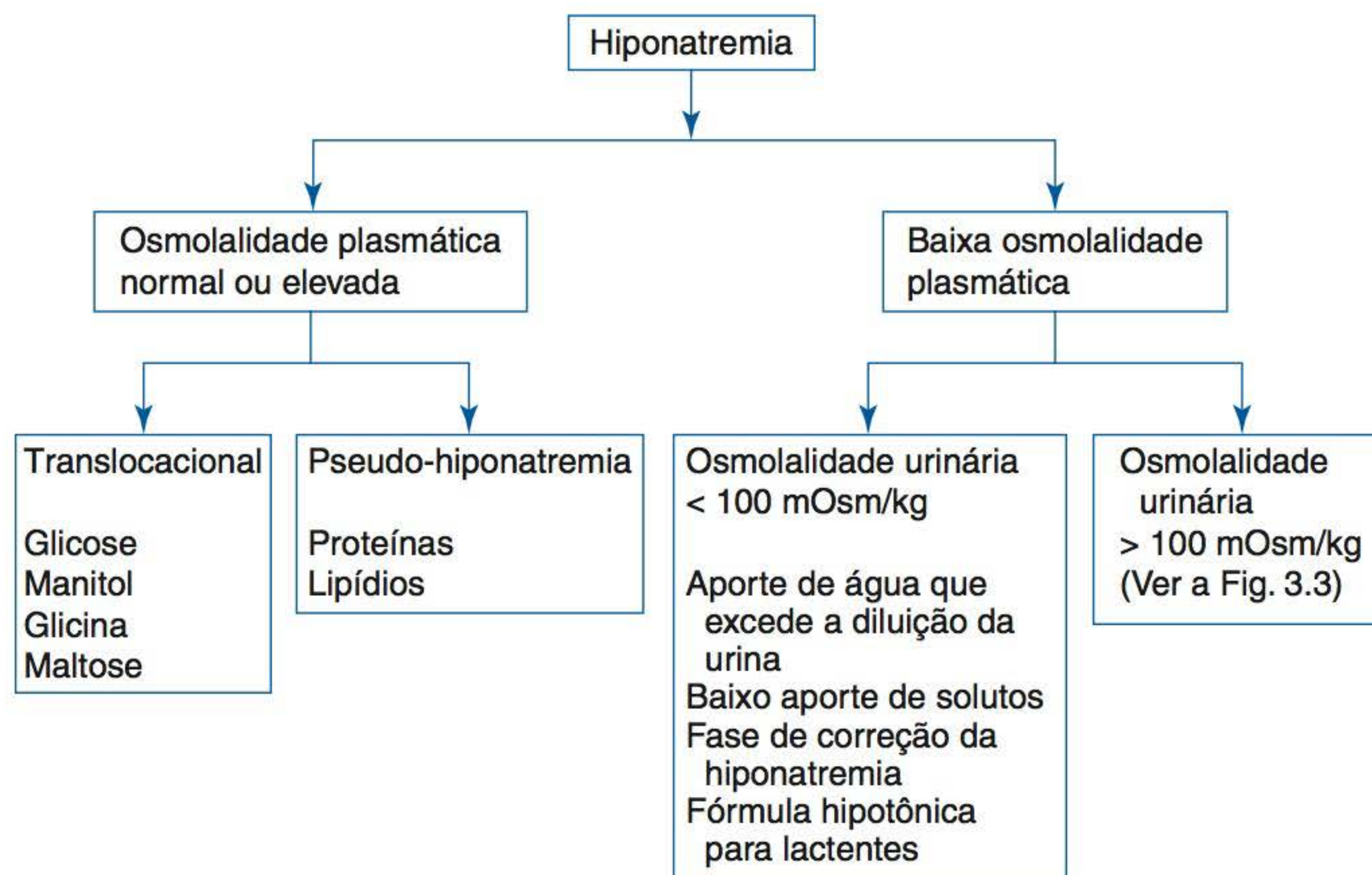
A determinação clínica da euvolemia pode ser confirmada pela ausência de sinais de hipovolemia ou hipervolemia. A concentração urinária de sódio é $> 20 \text{ mEq/l}$.

► Diagnóstico diferencial

A hiponatremia deve ser abordada sistematicamente, utilizando um algoritmo. A primeira etapa consiste em estabelecer se a hiponatremia observada está associada a uma osmolalidade plasmática diminuída, normal ou mesmo elevada (Fig. 3.2).

A. Hiponatremia com osmolalidade plasmática normal ou elevada

Pode ocorrer hiponatremia na ausência de hipo-osmolalidade, quando se verifica a presença de uma de duas situações. Na situação mais comum, substâncias osmoticamente ativas incapazes de penetrar na célula, como glicose (na ausência de insulina), manitol ou glicina (empregada em histeroscopia, laparoscopia e ressecção transuretral da próstata), provocam o movimento de água do espaço intracelular para o extracelular. Esse movimento de água dilui o sódio extracelular, resultando em hiponatremia — porém, em seu aspecto importante, sem hipo-osmolalidade. Como a tonicidade do soro não se modifica, não aparecem sintomas de hiponatremia. Na presença de hiperglicemia, a concentração de sódio subjacente pode ser estimada pelo acréscimo de 1,6 a 2,4 mEq/l à concentração obtida de sódio para cada aumento de 100 mg/dl na glicose plasmática.



▲ **Fig. 3.2** Abordagem inicial para a hiponatremia.

Quando presentes, a hiperlipidemia ou a hiperproteinemia graves alteram a relação habitual entre água sérica e solutos. Como a maioria dos laboratórios clínicos assume uma relação constante e efetua uma diluição do soro antes de medir a concentração de sódio, o conteúdo de água do soro é superestimado, resultando na descrição incorreta de “pseudo-hiponatremia”. Esse erro pode ser evitado pela determinação da concentração de sódio no soro não diluído, usando um eletrodo seletivo para o sódio.

B. Hiponatremia com baixa osmolalidade plasmática e baixa osmolalidade da urina

Com mais frequência, a hiponatremia está associada a uma baixa osmolalidade do plasma. Nesses casos, a determinação da osmolalidade urinária possibilita a diferenciação entre a hiponatremia, que resulta de um sistema de diluição da urina funcional sobrepulado pela administração de líquido hipotônico (osmolalidade urinária < 100 mOsm/kg), e a hiponatremia, que resulta de uma incapacidade de diluir apropriadamente a urina (osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg) (Fig. 3.2).

A hiponatremia que surge apesar da diluição normal da urina é causada pela ingestão excessiva de líquido ou pelo aporte inadequado de solutos, ou surge durante a fase de correção da hiponatremia.

A polidipsia primária representa um problema comum em pacientes psiquiátricos, particularmente naqueles com esquizofrenia. Diferente da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), a polidipsia primária desenvolve-se apesar da supressão máxima da secreção de ADH e da diluição máxima da urina. Embora o estresse psicogênico possa causar defeitos na diluição da urina, a principal causa da

hiponatremia consiste na ingestão de quantidades maciças de água que superam a capacidade excretora renal. Nesses pacientes, o débito urinário apresenta-se tipicamente muito alto.

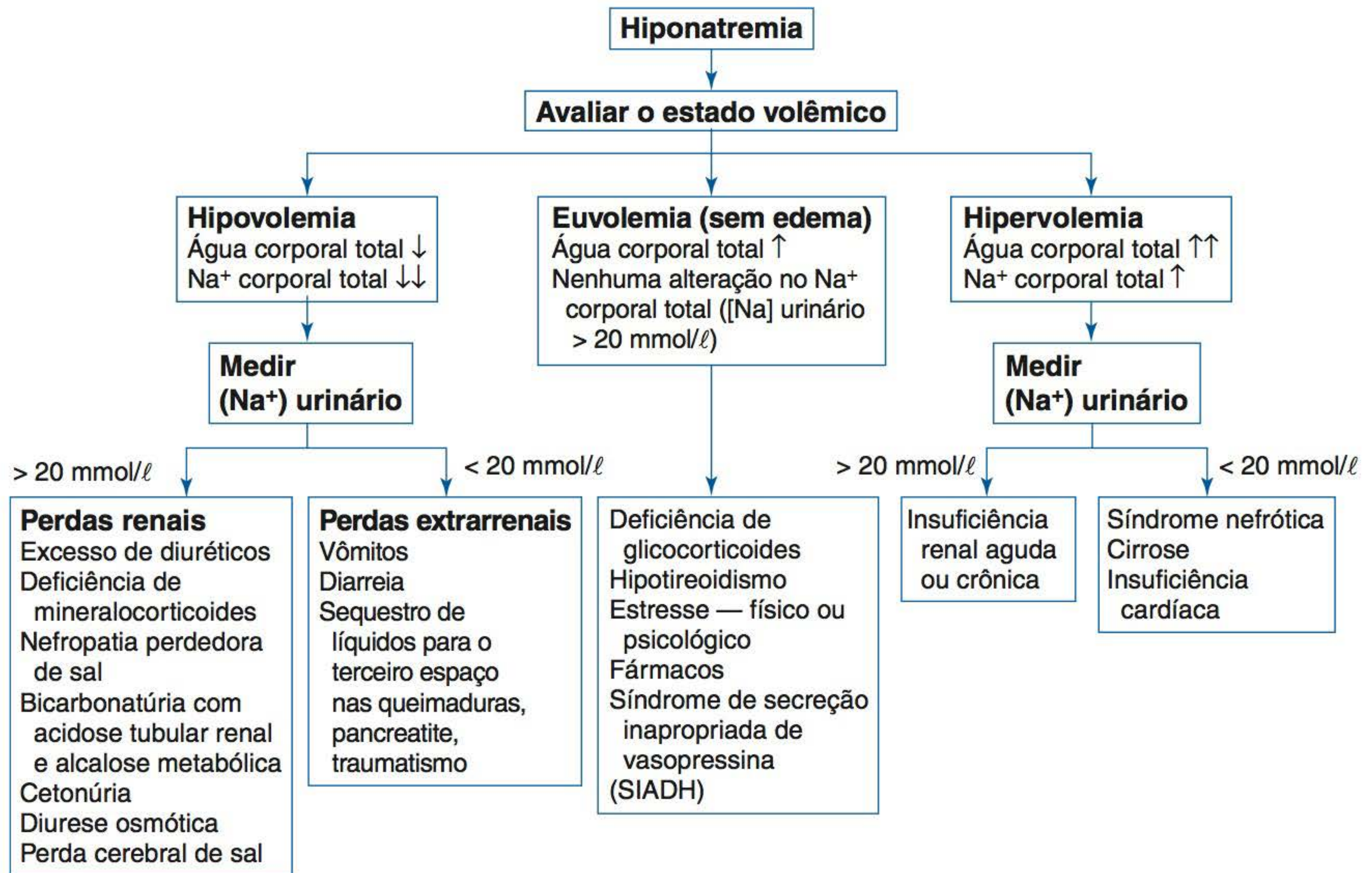
Os indivíduos que ingerem uma quantidade muito pequena de solutos da dieta podem desenvolver comprometimento da excreção renal de água independente do ADH. Aumentos modestos no aporte de água podem levar à hiponatremia a despeito da diluição máxima da urina. Os indivíduos que fazem consumo crônico de cerveja e cuja nutrição é precária classicamente desenvolvem essa condição, porém outros pacientes desnutridos podem ser acometidos de modo semelhante.

C. Hiponatremia com baixa osmolalidade plasmática e osmolalidade elevada da urina

Quando a hiponatremia está associada a baixa osmolalidade plasmática e osmolalidade elevada da urina, é útil classificar os pacientes com base no estado do volume extracelular (Fig. 3.3). Como o conteúdo corporal total de sódio constitui o principal determinante do volume extracelular, os pacientes com volume extracelular baixo, normal ou elevado apresentam conteúdo de sódio corporal total baixo, normal ou elevado, respectivamente. Ocorre hiponatremia devido a um aumento da água corporal total em relação ao sódio corporal total.

D. Hiponatremia com depleção do volume extracelular

Na hiponatremia hipovolêmica, ocorre liberação não osmótica de ADH em resposta à hipovolemia. Apesar da hiposmolalidade sérica, o ADH circulante causa concentração urinária, retenção de água e hiponatremia.



▲ **Fig. 3.3** Abordagem da hiponatremia com osmolalidade elevada da urina. (Adaptada, com autorização, de Johnson RJ, Feehally J [editores]: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed., Mosby, 2003.)

O paciente com hipovolemia apresenta um déficit de sódio corporal total em consequência das perdas extrarrenais ou renais de sódio. Pode ocorrer perda extrarrenal de sódio através do trato gastrointestinal, na forma de vômitos ou diarreia, através da pele ou sequestro de líquido no terceiro espaço. As causas comuns da perda renal de sódio ocorrem após a administração de diuréticos ou diurese osmótica. As causas mais raras da perda renal de sódio se verificam devido à perda cerebral de sal, nefropatia perdedora de sal ou deficiência de mineralocorticoides.

E. Hiponatremia com volume extracelular normal

A hiponatremia euvolêmica constitui a forma mais comum de hiponatremia em pacientes hospitalizados. Normalmente, a hiponatremia euvolêmica desenvolve-se devido à diluição inadequada da urina, evidenciada por osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (osmolalidade da urina > 100 mOsm/kg de H₂O).

1. Síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti-diurético (SIADH) — Constitui a causa mais comum da hiponatremia euvolêmica, porém continua sendo um diagnóstico de exclusão (Quadro 3.1).

Em circunstâncias normais, no contexto da hipo-osmolalidade e euvolemia, ocorrem a supressão máxima do ADH e a diluição máxima da urina. Entretanto, na SIADH o ADH

é inapropriadamente liberado, e, em consequência, a urina torna-se concentrada. Apesar do processamento anormal da água, os mecanismos reguladores do sódio permanecem intactos, e os pacientes não se tornam hipervolêmicos. A hipouricemia é comumente observada na SIADH devido à diluição e eliminação aumentada de ácido úrico.

A SIADH está comumente associada à administração de medicamentos (Quadro 3.2). Em virtude de seu uso disseminado, os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) merecem menção particular como agentes

Quadro 3.1 Critérios diagnósticos essenciais para a síndrome de secreção inapropriada de vasopressina (SIADH)

Diminuição da osmolalidade efetiva do líquido extracelular (< 270 mOsm/kg de H ₂ O)
Concentração urinária inapropriada (> 100 mOsm/kg de H ₂ O) Euvolemia clínica
Concentração elevada de Na ⁺ urinário (> 20 mEq/ℓ) em condições de aporte normal de sal e água
Ausência de insuficiência suprarrenal, da tireoide, hipofisária ou renal, ou uso de diuréticos

Adaptado, com autorização, de Johnson RJ, Feehally J (editores): *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed., Mosby, 2003.

Quadro 3.2 Fármacos e substâncias associados à hiponatremia**Análogos da vasopressina**

Desmopressina (DDAVP)

Ocitocina

Fármacos que potencializam a vasopressina renal

Clorpropamida

Ciclofosfamida

Anti-inflamatórios não esteroides

Paracetamol

Fármacos que aumentam a liberação de vasopressina

Clorpropamida

Clotribato

Carbamazepina-oxicarbazepina

Vincristina

Nicotina

Narcóticos

Antipsicóticos/antidepressivos

Ifosfamida

Fármacos que causam hiponatremia por mecanismos desconhecidos

Haloperidol

Flufenazina

Amitriptilina

Tioradazina

Fluoxetina

Metanfetamina (MDMA ou *ecstasy*)

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Adaptado, com autorização, de Johnson RJ, Feehally J (editores): *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed., Mosby, 2003.

etiológicos frequentes, particularmente entre os idosos. A neoplasia maligna, a doença pulmonar ou do sistema nervoso central (SNC), a infecção e o traumatismo respondem pelos demais casos. A SIADH também tem sido frequentemente descrita em associação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Na SIADH, a concentração urinária inapropriada pode ser devida à secreção exógena de ADH ou potencialização do efeito do ADH sobre o néfron. Raramente, o ADH é apropriadamente suprimido pela hipo-osmolalidade, porém em nível inusitadamente baixo. Esse “reajuste de osmostato” foi descrito no idoso, em grávidas e em paraplégicos.

2. Deficiência de glicocorticoides — Na insuficiência suprarrenal tanto primária quanto secundária, a deficiência de glicocorticoides está associada a níveis elevados de ADH e a comprometimento da excreção de água. Pode-se utilizar um teste de estimulação do cortisol-padrão para excluir a deficiência de glicocorticoides. Quando presente, a administração de doses de reposição de glicocorticoides corrige a hiponatremia.

3. Hipotireoidismo — Ocorre hiponatremia em alguns pacientes com hipotireoidismo grave. Embora ainda não estejam claramente definidos, foram implicados mecanismos tanto dependentes quanto independentes do ADH. A hiponatremia associada ao hipotireoidismo é prontamente revestida pela administração de levotiroxina.

4. Hiponatremia pós-operatória — Ocorre principalmente no contexto da infusão excessiva de líquidos hipotônicos após procedimentos invasivos. A hiponatremia no período pós-operatório também poderá ocorrer após a administração de líquidos isotônicos, se o nível sérico de ADH estiver elevado. Como os mecanismos de processamento do sódio se mostram tipicamente intactos, verifica-se a excreção do excesso de sódio infundido, a água é retida e ocorre o desenvolvimento de hiponatremia. A hiponatremia no pós-operatório é associada ao desenvolvimento de edema cerebral e eventos neurológicos catastróficos. As mulheres na pré-menopausa parecem correr um risco particular de desenvolver complicações.

F. Hiponatremia com excesso de volume extracelular

Na hiponatremia hipervolêmica, tanto o sódio corporal total quanto a água corporal total se mostram aumentados, porém com maior aumento da água corporal total. Os distúrbios edematosos, como insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e síndrome nefrótica, desencadeiam a retenção renal de sódio e consequente hipervolemia. Todos esses estados mórbidos apresentam baixo volume arterial circulante efetivo, que resulta em sede excessiva e liberação de ADH. O grau de hiponatremia correlaciona-se frequentemente com a gravidade do distúrbio e constitui um importante fator de prognóstico. Na ausência de administração de diuréticos, a concentração urinária de sódio é inferior a 10 mEq/ℓ. A insuficiência renal avançada, aguda ou crônica, também poderá estar associada a hiponatremia, se o aporte de água ultrapassar a capacidade de excretá-la.

► Tratamento

A. Hiponatremia euvolêmica

Com mais frequência, a hiponatremia euvolêmica desenvolve-se lentamente e, muitas vezes, é relativamente assintomática. O principal risco em pacientes adaptados não é a hiponatremia em si, mas sim a correção excessiva, que diminui ainda mais o sódio sérico ou que o aumenta com demasiada rapidez. Por conseguinte, a terapia para os pacientes assintomáticos é conservadora, consistindo inicialmente em restrição hídrica e, se possível, remoção da etiologia desencadeadora.

Na maioria dos casos, a restrição do aporte de líquido para menos de 1 ℓ/24 h é suficiente para possibilitar elevação lenta do sódio. A não ser que haja suspeita clínica de hipovolemia, não se deve administrar solução fisiológica a 0,9% empiricamente, visto que, na maioria dos casos de hiponatremia euvolêmica, isso irá causar um declínio ainda maior do sódio sérico, podendo precipitar sintomas neurológicos.

Em alguns pacientes com grave comprometimento da capacidade de diluição da urina, a restrição hídrica clinicamente factível não é suficiente para corrigir a hiponatremia. Nesses pacientes, o tratamento com demeclociclina pode diminuir a concentração urinária e possibilitar maior ingestão de água. Recentemente, foi descrito que os antagonistas da vasopressina (receptor V₂) promovem a excreção de água isenta de eletrólitos ou “aquarese”, tornando-os, assim, uma opção de tratamento

interessante para o tratamento da hiponatremia euvolêmica, que foi descrito nos estudos clínicos SALT-1 e 2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia), realizados em pacientes ambulatoriais. Na atualidade, um antagonista dos receptores V_1/V_2 combinado foi aprovado para uso parenteral nos EUA.

A correção rápida é indicada aos pacientes com hiponatremia aguda (< 48 h) sintomática. Apesar de segura, não há necessidade de correção completa. Pode-se efetuar uma correção rápida pela administração de solução salina hipertônica e, concomitantemente, furosemida.

O tratamento da hiponatremia euvolêmica crônica, quando sintomática, representa um duplo desafio pela urgência de correção, bem como pelo risco concomitante de correção excessivamente rápida e MPC. Por conseguinte, a terapia deve ser realizada com cautela na unidade de tratamento intensivo.

Os pacientes que apresentam hiponatremia euvolêmica acompanhada de convulsões necessitam de tratamento de emergência com solução fisiológica hipertônica a 3% numa velocidade inicial de 1 a 2 mL/kg/h. Quando se verifica uma elevação de 10% no sódio sérico, ou ocorre a resolução dos sintomas neurológicos, deve-se adotar a terapia conservadora.

Os pacientes obnubilados, porém sem convulsões, não necessitam de tratamento com solução fisiológica hipertônica. A meta no tratamento da hiponatremia euvolêmica moderadamente sintomática consiste em forçar a excreção do excesso de água corporal total numa velocidade que irá resultar em uma taxa segura de aumento na concentração sérica de sódio. A meta na taxa de elevação do sódio não deve ultrapassar 1 mEq/L/h ou 12 mEq/dia, a fim de minimizar o risco de desenvolvimento de MPC. O excesso de água corporal total é estimado pela seguinte equação:

$$\text{Excesso de água corporal total (L)} \\ = 0,6 \times \text{peso (kg)} \times [1 - ([Na]/[Na] \text{ desejado})]$$

O tempo estimado de correção pode ser calculado dividindo a alteração desejada na concentração de sódio pela meta de taxa de elevação. Como não há necessidade de corrigir agudamente a concentração de sódio para um valor normal, a meta inicial deve consistir em um aumento de 10% na concentração de sódio. A divisão do excesso de água corporal total pelo tempo estimado de correção irá fornecer a meta da taxa de excreção de água.

São utilizadas baixas doses de diuréticos de alça para iniciar a diurese. Inicialmente, o volume urinário e a concentração de sódio e potássio devem ser medidos a cada hora. As perdas urinárias de sódio, potássio e água que ultrapassam a meta devem ser corrigidas por via intravenosa. O sódio sérico deve ser rigorosamente monitorado para assegurar uma taxa de elevação apropriada. Se a concentração de sódio aumentar rapidamente, deverá ser administrado soro glicosado a 5% por via intravenosa para diminuí-la até o nível desejado.

Durante o tratamento da hiponatremia euvolêmica, à medida que a causa subjacente estiver sendo corrigida, poderá ocorrer vigorosa diurese aquosa. Se não for tratada, essa rápida perda de urina hipotônica irá corrigir o sódio sérico com demasiada rapidez, impondo ao paciente maior risco de desenvolver MPC. A diurese aquosa deve ser tratada mediante a reposição de aproximadamente 75% do débito urinário com soro glicosado a 5%, procedendo à estreita monitoração do sódio sérico. Se o débito

urinário for muito alto, a repleção de água apenas poderá não ser prática. Neste caso, o débito urinário poderá ser reduzido pela administração de desmopressina exógena.

B. Hiponatremia hipovolêmica

O tratamento da hiponatremia hipovolêmica envolve a remoção do estímulo da liberação de ADH através da correção do déficit de volume e a excreção renal do excesso de água. Na hiponatremia aguda (< 48 h), que se desenvolve em menos de 48 h, o cérebro não dispõe de tempo suficiente para compensar a hipo-osmolalidade extracelular. Em consequência, o principal risco consiste, agudamente, em intumescimento celular e edema cerebral. Os pacientes assintomáticos devem ser tratados através da restauração do volume com solução fisiológica isotônica a 0,9%. Restaurado o volume extracelular, o estímulo à liberação de ADH é removido, possibilitando a excreção renal de água e a normalização da concentração de sódio.

O tratamento da hiponatremia hipovolêmica crônica é complicado pela suposta adaptação cerebral à hipo-osmolalidade e, portanto, pelo risco de correção excessivamente rápida do sódio sérico. Quando a hiponatremia hipovolêmica já está presente por mais de 48 h ou não é conhecida, o déficit de volume, na ausência de instabilidade hemodinâmica, deve ser corrigido lentamente com solução fisiológica a 0,9 ou 0,45%. Como no caso da hiponatremia euvolêmica, a concentração sérica de sódio deve ser rigorosamente monitorada, e não deve-se permitir que ela aumente numa velocidade superior a 1 mEq/L/h ou 12 mEq/L em 24 h.

Com a restauração do volume extracelular, a liberação de ADH é suprimida, e pode ocorrer vigorosa diurese aquosa, a qual pode resultar em perigosa elevação da concentração plasmática de sódio, devendo ser tratada de modo semelhante ao da diurese de água que ocorre durante a correção da hiponatremia euvolêmica.

C. Hiponatremia hipervolêmica

Em geral, tal hiponatremia é crônica e relativamente leve. O tratamento envolve restrição de sódio e água, uso de diuréticos de alça e controle do distúrbio subjacente. Foi constatado que os antagonistas do receptor V_2 promovem a excreção de água livre de eletrólitos, tornando-os, dessa maneira, uma outra opção para o tratamento da hiponatremia hipervolêmica. Além disso, os estudos clínicos EVEREST (Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) e ACTIV (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure) demonstraram significativa melhora quanto aos sinais e sintomas clínicos em pacientes hospitalizados tratados para a insuficiência cardíaca agudamente descompensada. Conforme esperado, os efeitos colaterais mais comuns consistem em boca seca e aumento da sede. Entretanto, é preciso assinalar que o estudo clínico EVEREST não demonstrou nenhum benefício a longo prazo em termos de eventos cardiovasculares ou mortalidade na população com ICC.

HIPERNATREMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A hipernatremia ocorre em consequência de uma deficiência relativa de água corporal total para o sódio corporal total.
- ▶ A osmolalidade urinária é útil para distinguir a perda de água renal da extrarrenal.

▶ Considerações gerais

Ocorre hipernatremia quando a concentração sérica de sódio ultrapassa 145 mEq/l. O mecanismo de concentração renal representa a primeira defesa contra a hipernatremia, porém a sede passa a constituir o mecanismo operante para prevenir a hipernatremia quando o mecanismo de concentração renal está comprometido ou é superado (Fig. 3.1). A sede representa uma defesa tão eficaz que a hipernatremia não se desenvolve mesmo na presença de diabetes insípido grave, a não ser que o mecanismo da sede esteja comprometido ou que o acesso à água seja restrito.

Como no caso da hiponatremia, a abordagem para a hipernatremia envolve a classificação dos pacientes de acordo com o volume corporal total baixo, normal ou elevado.

▶ Achados clínicos

Sinais e sintomas

A hipernatremia reflete sempre um estado hiperosmolar. Em resposta à hiperosmolalidade, a água desloca-se do espaço intracelular relativamente hipotônico para o compartimento extracelular, resultando em diminuição do volume celular. No SNC, conforme a acuidade e a gravidade, as alterações no volume celular estão associadas a um espectro de sintomas neurológicos. Podem ocorrer irritabilidade, letargia, espasticidade muscular, convulsões, coma e morte. Quando a hipernatremia se desenvolve no decorrer de mais de 24 h, o cérebro adapta-se através do acúmulo de osmólitos intracelulares, que atuam para restaurar a tonicidade e o volume celulares. Por conseguinte, a hipernatremia crônica pode ser menos sintomática com o mesmo grau de hipernatremia do que se tivesse ocorrido agudamente. Devido ao acúmulo de osmólitos, a hipernatremia crônica estará associada ao risco concomitante de edema cerebral se for rapidamente corrigida.

▶ Diagnóstico diferencial

A melhor abordagem para a hipernatremia também é sistemática, utilizando um algoritmo (Fig. 3.4).

A. Hipernatremia com baixo volume extracelular

A hipernatremia com baixo volume corporal total ocorre quando o paciente sofre perdas de sódio e água. Perdas relativamente

maiores de água do que de sódio resultam em hipernatremia. Devido ao sódio corporal total diminuído, os pacientes exibem sinais clínicos de hipovolemia. As causas subjacentes da hipovolemia assemelham-se às observadas em pacientes com hiponatremia hipovolêmica e podem ocorrer devido a perdas renais ou extrarrenais. Nesta situação, a divergência fundamental que leva à hipernatremia, em contraposição com a hiponatremia, é a falta de reposição suficiente de água.

A perda extrarrenal de líquido hipotônico pode ocorrer através da pele ou do trato gastrointestinal. Os pacientes queimados são particularmente suscetíveis à perda através da pele. As perdas gastrointestinais em decorrência de vômitos ou diarreia prolongados levam comumente à hipernatremia hipovolêmica. Com frequência, ocorre perda renal de líquido hipotônico devido ao efeito dos diuréticos de alça; todavia, pode estar associada à diurese osmótica devido à glicose com hiperglicemia grave ou ureia associada à alimentação hiperproteica por sonda. Em alguns pacientes, são observadas perdas urinárias maciças após o alívio de obstrução prolongada do trato urinário ou durante a fase de recuperação poliúrica da necrose tubular aguda.

Como no caso da hiponatremia hipovolêmica, os eletrólitos urinários serão úteis para esclarecer a origem da perda de líquido se esta não for clinicamente aparente.

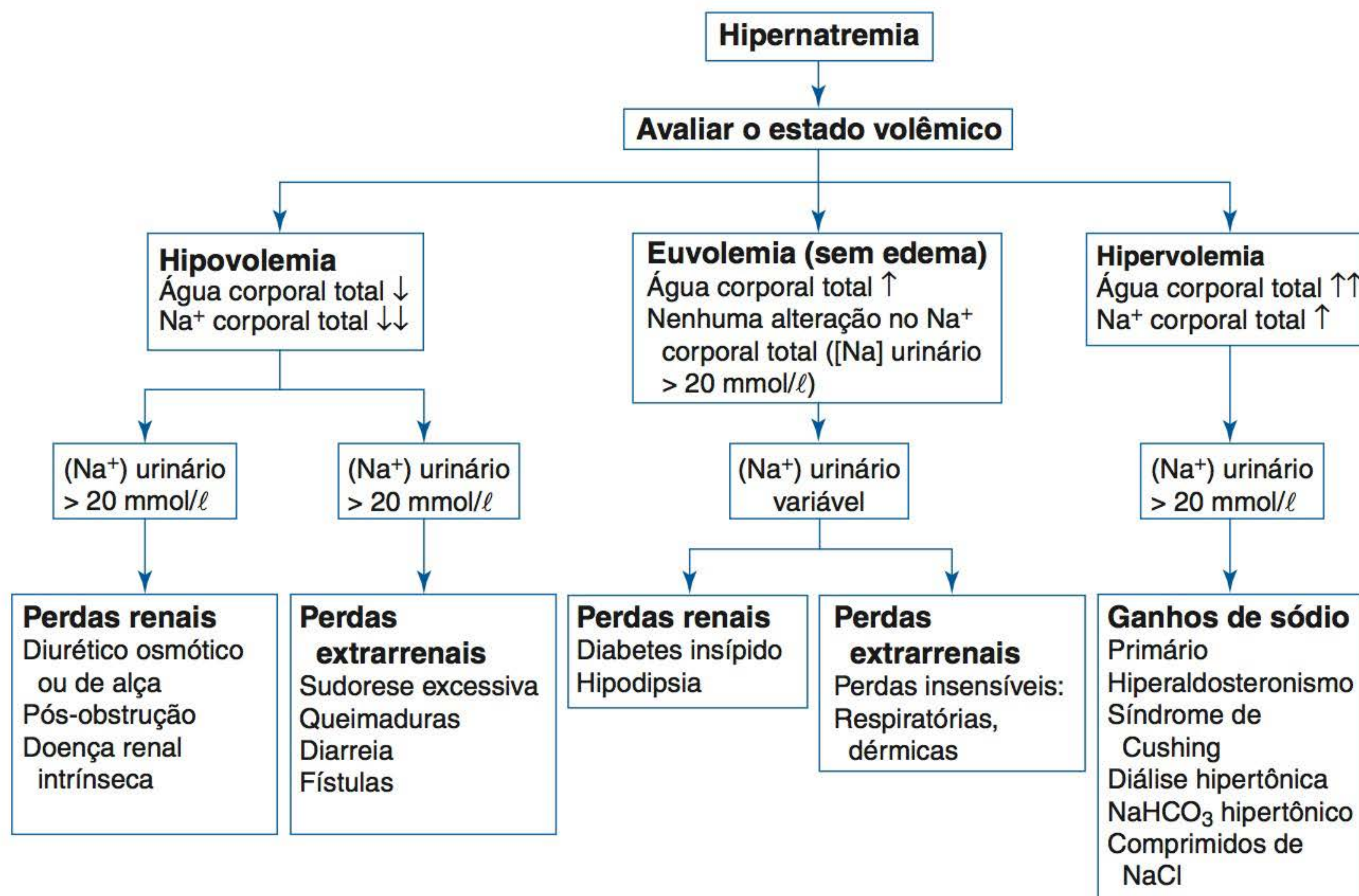
B. Hipernatremia com volume extracelular normal

Ocorre hipernatremia com volume corporal normal em consequência da perda de água sem perda de sódio. Na ausência de perda de sódio, os sinais da hipovolemia sistêmica são ausentes. Pode ocorrer perda extracelular de água através da pele, do suor ou do trato respiratório. As causas comuns da hipernatremia euvolêmica consistem em temperatura ambiental elevada, febre e ventilação mecânica. Raramente, pode ocorrer déficit hídrico devido a defeito primário na sede.

Como no caso da hipernatremia hipovolêmica, a hipernatremia euvolêmica só poderá ocorrer se a perda de água exceder a sua reposição. As perdas extrarrenais de água são evidenciadas por um mecanismo de concentração renal de funcionamento normal, por conseguinte manifestam-se na forma de oligúria e urina de concentração máxima (osmolalidade urinária > 700 mOsm/kg de H₂O).

A perda renal primária de água ocorre devido ao diabetes insípido, que resulta da incapacidade de sintetizar ou secretar ADH (diabetes insípido neurogênico), ou da falha da concentração urinária apesar dos níveis circulantes adequados de ADH (diabetes insípido nefrogênico). Ambos os distúrbios manifestam-se pela incapacidade de concentrar a urina, poliúria e polidipsia secundária.

O diabetes insípido pode ocorrer como síndrome completa ou parcial. No diabetes insípido completo, o ADH circulante ou a resposta renal ao ADH são ausentes, resultando na produção de grandes volumes de urina diluída (osmolalidade urinária < 100 mOsm/kg de H₂O). O diabetes insípido parcial manifesta-se como defeito menos grave na concentração urinária. Em pacientes com integridade do mecanismo da sede e acesso à água a despeito das perdas urinárias maciças, o aporte de líquido é adequado para repor as perdas urinárias, sendo a hipernatremia frequentemente ausente.



▲ **Fig. 3.4** Abordagem para a hipernatremia. (Adaptada, com autorização, de Johnson RJ, Feehally J (editores): *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed., Mosby, 2003.)

1. Diagnóstico do diabetes insípido — O diabetes insípido deve ser considerado no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com poliúria e polidipsia. A poliúria decorrente de diurese osmótica em consequência de glicose, manitol, ureia ou diuréticos pode ser excluída pela demonstração de concentração urinária > 150 mOsm/kg de H_2O .

O diabetes insípido neurogênico, o diabetes insípido nefrogênico e a ingestão compulsiva de água manifestam-se de modo semelhante, com poliúria e urina de diluição máxima (osmolalidade urinária < 100 mOsm/kg de H_2O). Uma osmolalidade plasmática medida < 270 mOsm/kg de H_2O sugere fortemente um balanço hídrico positivo e sustenta o diagnóstico de consumo compulsivo de água. Em contrapartida, uma concentração sérica de sódio > 143 mEq/l ou osmolalidade plasmática > 295 mOsm/kg de H_2O sugerem diabetes insípido e excluem efetivamente a ingestão compulsiva de água. O teste de privação de água mostra-se útil para diferenciar os casos controversos.

Durante o teste de privação de água, os pacientes devem permanecer em jejum para assegurar que não haverá consumo de líquido durante o período do teste. A osmolalidade urinária é medida a cada hora, enquanto a osmolalidade sérica é determinada a cada 6 h. Os sinais vitais e o peso corporal devem ser rigorosamente monitorados, visto que os pacientes com diabetes insípido podem rapidamente sofrer depleção de volume.

A privação de água deve ser continuada até uma redução do peso corporal de 3%, osmolalidade plasmática ≥ 295 mOsm/kg de H_2O ou osmolalidade urinária inalterada em três mensurações consecutivas. Neste momento, o nível plasmático de vasopressina deve ser medido e, subsequentemente, serem administradas 5 unidades de vasopressina aquosa por via subcutânea. A osmolalidade urinária deve ser novamente medida depois de 60 min.

Nos pacientes com diabetes insípido completo, a urina permanece diluída apesar da privação de água. Os níveis de vasopressina e a resposta à vasopressina exógena servem para diferenciar o diabetes insípido neurogênico do nefrogênico (Quadro 3.3).

2. Diabetes insípido neurogênico — Como a vasopressina é produzida no hipotálamo e liberada pela neuro-hipófise, qualquer doença que afete o eixo hipotalâmico-hipofisário pode levar à deficiência de vasopressina e ao desenvolvimento de diabetes insípido neurogênico. São causas comuns o traumatismo cranioencefálico, cirurgia da hipófise, infecção, neoplasia primária ou metastática, trombose e doença granulomatosa (Quadro 3.4). Foram descritas formas congênitas, porém a sua ocorrência é rara. A tomografia computadorizada ou ressonância magnética da região hipotalâmica-hipofisária podem revelar a etiologia do diabetes insípido neurogênico. Normalmente, a neuro-hipófise produz uma região brilhante nas imagens ponderadas em T1 que pode estar ausente no diabetes insípido neurogênico.

Quadro 3.3 Interpretação do teste de privação de água

	Osmolalidade urinária após desidratação (mOsm/ℓ de H ₂ O)	Arginina vasopressina plasmática após desidratação (pg/ml)	Aumento da osmolalidade urinária com a vasopressina exógena
Normal	> 800	> 2	Aumento < 10%
Diabetes insípido neurogênico completo	< 300	Indetectável	Aumento > 50%
Diabetes insípido neurogênico parcial	300 a 800	< 1,5	Aumento 10 a 50%
Diabetes insípido nefrogênico	< 300 a 500	> 5	Aumento < 50%
Consumo compulsivo de água	> 500	< 5	Aumento < 10%

Adaptado, com autorização, de Johnson RJ, Feehally J (editores): *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed., Mosby, 2003.

3. Diabetes insípido nefrogênico — Também pode ser adquirido ou congênito. Embora centenas de mutações envolvendo o receptor de vasopressina (V2) ou o canal de água de aquaporina 2 tenham sido descobertas, a forma adquirida é muito mais comum. Qualquer forma avançada de insuficiência renal crônica pode resultar em comprometimento da capacidade de concentração urinária, embora a poliúria franca seja incomum. Algumas formas de doença renal, relacionadas no Quadro 3.5, podem resultar em defeitos clinicamente significativos na concentração urinária apesar da função renal relativamente preservada. Vários agentes farmacológicos, particularmente o lítio e a demeclociclina, também estão associados ao desenvolvimento de diabetes insípido nefrogênico. Os distúrbios eletrolíticos e a uropatia obstrutiva compreendem a maior parte dos casos restantes.

4. Diabetes insípido gestacional — Foi descrita uma forma incomum de diabetes insípido resistente à vasopressina durante a gravidez. Em lugar de uma falta de sensibilidade renal ao hormônio, a vasopressinase circulante derivada da placenta neutraliza a vasopressina circulante. A desmopressina (DDAVP) não é afetada pela vasopressinase, mostrando-se efetiva no tratamento da doença.

C. Hipernatremia com o aumento do volume extracelular

A hipernatremia com o aumento do volume corporal total constitui a forma menos comum de hipernatremia e está mais frequentemente associada à administração de cloreto de sódio hipertônico ou bicarbonato de sódio hipertônico durante tratamento de reanimação. O afogamento com água salgada, as soluções de hiperalimentação hipertônicas e a diálise contra um dialisado de alto teor de sódio também podem resultar em hipernatremia hipervolêmica. Os estados de excesso de minero-corticoides, como os que ocorrem na síndrome de Cushing e no

Quadro 3.4 Causas do diabetes insípido neurogênico

Hereditário
Autossômico dominante
Autossômico recessivo (síndrome de Wolfram)
Adquirido
Traumatismo cranioencefálico
Cirurgia da hipófise
Neoplasia
Primária (craniofaringioma, tumores hipofisários, supresselares)
Metastática (linfoma, leucemia, carcinomas de mama ou pulmão)
Vascular
Aneurisma
Acidente vascular encefálico
Necrose pós-parto (síndrome de Sheehan)
Gravidez (transitório)
Infecção
Meningite
Encefalite
Tuberculose
Sífilis
Granulomatoso
Sarcoide
Histiocitose
Granuloma eosinofílico
Autoimune

Quadro 3.5 Causas do diabetes insípido nefrogênico

Hereditário
Ligado ao X
Autossômico dominante
Autossômico recessivo
Adquirido
Doença renal crônica
Doença renal policística
Uropatia obstrutiva
Anemia falciforme
Qualquer outro
Induzido por fármacos
Lítio
Demeclociclina
Anfotericina
Foscarnete
Distúrbios eletrolíticos
Hipopotassemia
Hipercalcemia

hiperaldosteronismo primário, podem manifestar-se na forma de volume corporal total ligeiramente elevado e hipernatremia clinicamente insignificante.

► Tratamento

No contexto clínico, a hipernatremia é passível de prevenção. Os médicos precisam ficar atentos às perdas hídricas obrigatórias de seus pacientes e proporcionar acesso à água ou reposição intravenosa. Os pacientes muito jovens, muito idosos, contidos e com restrição de água correm particular risco. A importância da prevenção da hipernatremia é ressaltada pelo aumento associado da taxa de mortalidade em pacientes que desenvolvem hipernatremia no contexto hospitalar.

Uma vez presente, a terapia apropriada à hipernatremia depende do estado de volume, do momento em que a hipernatremia surgiu e do grau da sintomatologia demonstrada pelo paciente. A terapia deve ser sempre orientada para reverter a etiologia subjacente após a estabilização clínica do paciente. A hipernatremia aguda que ocorre em menos de 24 h pode ser rapidamente corrigida, visto que é provável ter ocorrido pouca adaptação cerebral. A hipernatremia crônica deve ser tratada rapidamente, porém a concentração sérica de sódio não deve ser diminuída em mais de 1 a 2 mEq/ℓ/h a fim de minimizar o risco de edema cerebral.

A. Hipernatremia hipovolêmica

A terapia inicial para a hipernatremia grave e a hipovolemia envolve a restauração do déficit de volume com solução fisiológica isotônica (0,9%). Como a osmolalidade da solução fisiológica isotônica é mais baixa que a osmolalidade sérica do paciente, a concentração sérica de sódio irá cair com a sua administração. Após a resolução dos sinais de comprometimento circulatório, o déficit remanescente de sódio e água deve ser cuidadosamente corrigido com solução fisiológica a 0,45%.

B. Hipernatremia euvolêmica

A correção de tal hipernatremia requer a estimativa do déficit de água e sua reposição. As perdas insensíveis, gastrintestinais e renais contínuas também devem ser consideradas e corrigidas. O déficit hídrico pode ser estimado pela seguinte equação:

$$\begin{aligned} &\text{Déficit hídrico } (\ell) \\ &= 0,6 \times [\text{peso corporal (kg)}] \times \left(\frac{[\text{Na}^+]}{140} - 1 \right) \end{aligned}$$

A hipernatremia aguda sintomática deve ser tratada através da reposição rápida do déficit de água. Após a resolução dos sintomas neurológicos, pode-se proceder à reposição do déficit remanescente no decorrer de 24 a 48 h.

A hipernatremia crônica sintomática exige terapia urgente; entretanto, a concentração sérica de sódio não deve diminuir numa velocidade > 1 mEq/ℓ/h. Para estimar a taxa de reposição de água por hora, pode-se utilizar a seguinte equação:

$$\begin{aligned} &\text{Taxa de reposição hídrica por hora (mℓ/h)} \\ &= [\text{déficit de água (mℓ)} / ([\text{Na}^+] - 140)] \\ &\quad + \text{perdas hídricas continuadas (mℓ)} \end{aligned}$$

O déficit de água pode ser repostado por via enteral na forma de água ou por via intravenosa, na forma de soro glicosado a 5%. Durante o tratamento, a concentração sérica de sódio e o estado neurológico devem ser rigorosamente monitorados. Um rápido declínio na concentração de sódio ou a deterioração (após melhora) do estado neurológico sugerem o desenvolvimento de edema cerebral, exigindo a interrupção temporária da reposição hídrica.

Os pacientes com diabetes insípido neurogênico e integridade do mecanismo da sede não desenvolverão hipernatremia se houver disponibilidade de água. O tratamento visa aliviar a inconveniência da poliúria e polidipsia persistentes. No contexto agudo, após traumatismo ou hipofisectomia, deve-se preferir a administração de vasopressina aquosa em virtude de sua curta duração de ação. Cronicamente, o acetato de desmopressina (DDAVP) é mais comumente utilizado, em virtude de sua duração de ação mais longa e atividade vasopressora mínima; em geral, é administrado por via nasal a cada 8 a 24 h, mas também pode ser administrado por vias intravenosa ou subcutânea, se necessário.

Os pacientes com diabetes insípido nefrogênico não respondem à vasopressina exógena. Em consequência, dependem da integridade do mecanismo da sede. Quando identificável, a correção da etiologia subjacente do diabetes insípido nefrogênico adquirido pode melhorar os sintomas com o decorrer do tempo. Nos casos resistentes, a combinação de dieta com baixo teor de sal e terapia com diuréticos tiazídicos mostrou algum sucesso na produção da contração leve de volume e diminuição do fluxo urinário. Os anti-inflamatórios não esteroides revelam-se úteis como terapia adjuvante para alguns pacientes. A amilorida pode ser útil no diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio por bloquear a captação do íon lítio pelo duto coletor.

C. Hipernatremia hipervolêmica

Requer a remoção do excesso de sódio, o que pode ser obtido pela administração de diuréticos. Em alguns casos, a reposição de água também é necessária. Para os pacientes que apresentam, significativo comprometimento da função renal, pode-se utilizar a diálise.

Adroge HJ: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493. [PMID: 10816188]

Gheorghide M *et al.*: Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist in patients hospitalized for heart failure: Results of the EVEREST Clinical Studies. *JAMA* 2007;297:(12) 1332-1343.

Sanghi P *et al.*: Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:538-543.

Schrier RW *et al.*: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2148.

4

Distúrbios do balanço de potássio: hipopotassemia e hiperpotassemia

Michael Emmett, MD

DISTÚRBIOS DO BALANÇO DE POTÁSSIO

► Considerações gerais

O potássio é o principal cátion do líquido intracelular (LIC), onde a sua concentração é de 120 a 150 mEq/ℓ. A concentração de potássio [K] no líquido extracelular (LEC) e no plasma é muito mais baixa, situando-se na faixa de 3,5 a 5,0 mEq/ℓ. O gradiente transcelular muito grande é mantido pelo transporte ativo de K através das bombas de Na-K-ATPase, encontradas em todas as membranas celulares, e pelas características de permeabilidade iônica dessas membranas. O consequente gradiente transmembrana de [K] de mais de 40 vezes constitui o principal determinante do gradiente de potencial em repouso transcelular, de cerca de -90 mV com o interior da célula negativo (Fig. 4.1). A função normal da célula exige a manutenção de [K] do LEC dentro de uma faixa relativamente estreita. Essa exigência é particularmente importante para as células excitáveis, como os miócitos e os neurônios. Os efeitos fisiopatológicos da discalcemia sobre estas células resultam na maioria das manifestações clínicas observadas.

O aporte individual de potássio varia amplamente — uma dieta ocidental típica fornece entre 50 e 100 mEq de K por dia. Em condições de equilíbrio dinâmico, uma quantidade igual é excretada, principalmente na urina (cerca de 90%) e, em menor grau, nas fezes (5 a 10%), bem como no suor (1 a 10%). Em condições normais, os mecanismos homeostáticos mantêm o [K] do plasma precisamente entre 3,5 e 5,0 mEq/ℓ. A regulação rápida da concentração de potássio é necessária para evitar a hiperpotassemia potencialmente fatal depois de cada refeição, devendo-se, em grande parte, a deslocamentos transcelulares do K. A elevação pós-prandial normal da concentração de insulina desloca tanto o K quanto a glicose para o compartimento intracelular, onde se localizam 98% do K corporal total (~ 3.000 mEq). A liberação pós-prandial de insulina está principalmente relacionada com o aumento das concentrações plasmáticas de glicose, porém a hiperpotassemia também estimula diretamente a liberação de insulina pelas células β do pâncreas. A deficiência de insulina e/ou resistência à insulina aumentam o [K] plasmático. A epinefrina e a norepinefrina também regulam rapidamente o balanço

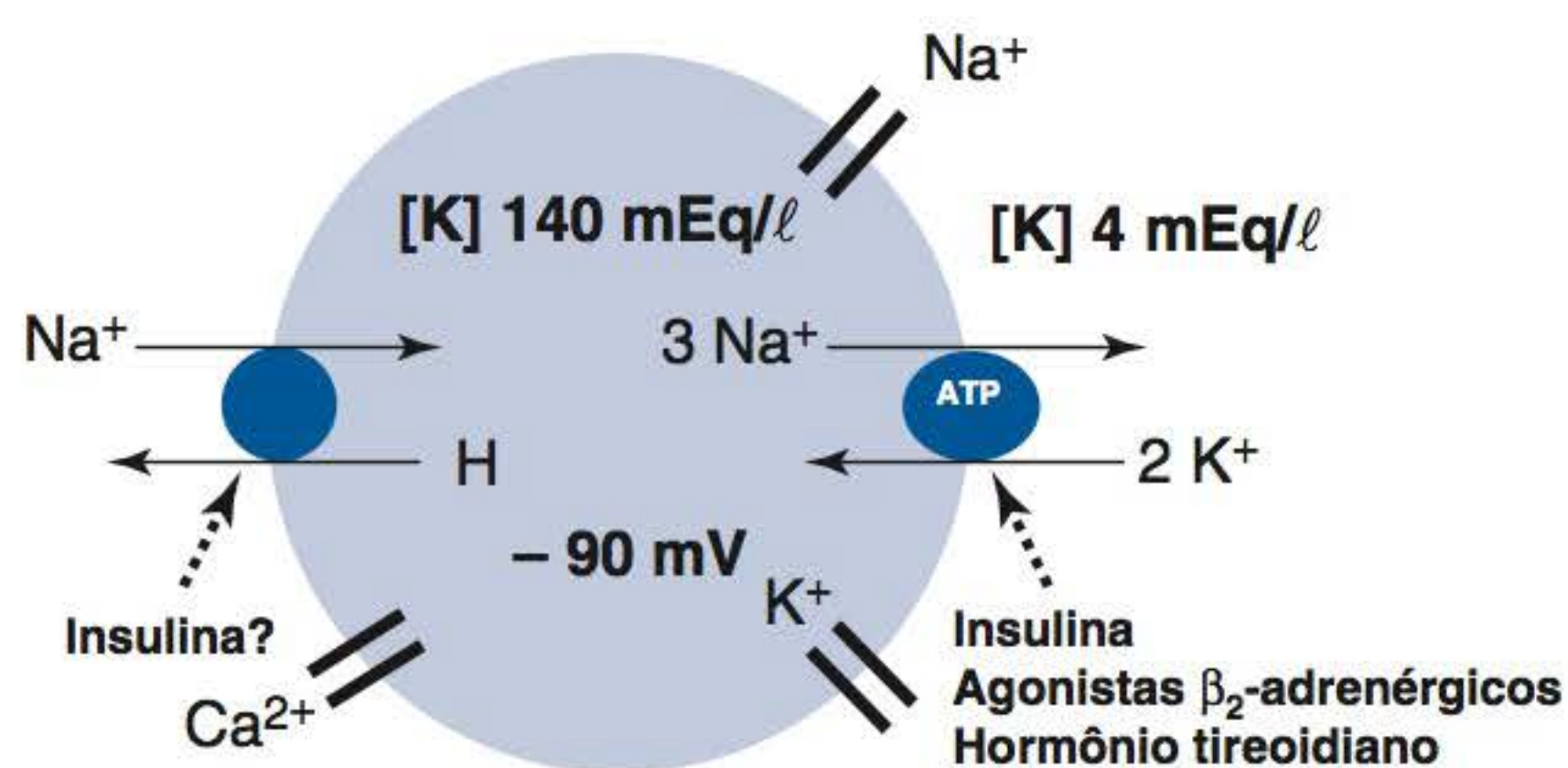
transcelular de K, tornando-se particularmente importantes durante e após o exercício físico vigoroso. Os estados hiperadrenérgicos, como a abstinência de álcool e o hipertireoidismo, os agentes β simpaticomiméticos, como o tocolítico terbutalina, e a intoxicação pela teofilina frequentemente produzem hipopotassemia devido à translocação do K do LEC para o interior das células.

A alcalose metabólica estimula a captação celular de K, enquanto algumas formas de acidose hiperclorêmica e outras formas inorgânicas de acidose (minerais) aumentam o movimento de K para fora das células. Todavia, as acidoses metabólicas orgânicas comuns (lática e acidose) não causam diretamente nenhum deslocamento de K. As anormalidades acidobásicas respiratórias geralmente exercem pouco efeito. Embora se tenha presumido que a alcalemia produzida pela alcalose respiratória devesse deslocar o K para o interior das células, foi constatado o oposto, isto é, um pequeno *aumento* do [K] plasmático, devido à estimulação α-adrenérgica associada. A acidose respiratória aumenta ligeiramente o [K] plasmático. As condições hiperosmóticas que desviam o líquido para fora das células constituem importante causa de translocação do K para o LEC. Por fim, a hipopotassemia por si só desloca o K do espaço intracelular para o extracelular.

► Metabolismo do potássio

A absorção do potássio no intestino delgado não é controlada de modo específico. Embora as células epiteliais do cólon possam aumentar a secreção de K em resposta à hiperpotassemia crônica (pacientes com doença renal crônica), o efeito final sobre o balanço de K é mínimo. Embora o [K] na água fecal possa ser elevado, a quantidade de água nas fezes formadas é pequena — por conseguinte, na ausência de diarreia, a excreção fecal total de K é baixa, e ocorre absorção da maior parte do K ingerido.

A excreção do potássio ocorre principalmente na urina, sendo o rim o principal regulador do balanço de K corporal. O potássio é livremente filtrado (600 a 800 mEq/dia) e, a seguir, reabsorvido, em grande parte, no túbulo proximal e no ramo ascendente espesso da alça de Henle. A carga de K que chega ao duto coletor cortical (DCC) é de cerca de 10 a 15% do K filtrado, e o [K] intraluminal do líquido que entra nesse segmento é baixo. É neste

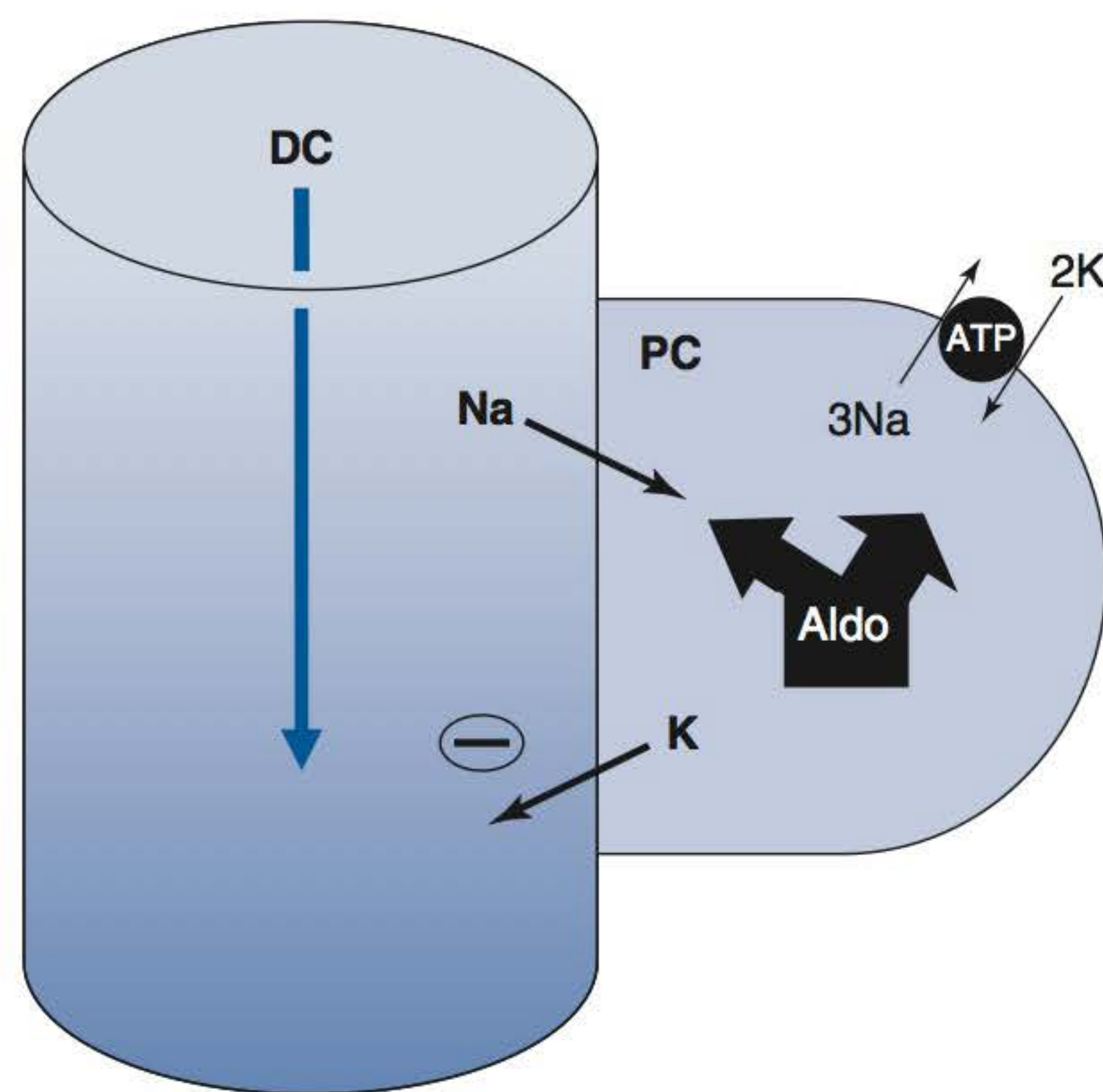


▲ **Fig. 4.1** Movimento transcelular de íons. A maioria das células contém essas bombas, antitransportadores e canais. São mostrados os efeitos da insulina, das catecolaminas e dos hormônios tireoidianos sobre o transporte de K.

local que ocorre a principal regulação da excreção de K. A reabsorção de sódio (Na) e secreção de K, bem como de H no DCC dependem da quantidade de Na que chega a este segmento, da “absorbabilidade” do ânion e da atividade do mineralocorticoide aldosterona. No DCC, o Na é absorvido através dos canais epiteliais de Na (ENaC) presentes na superfície luminal das células predominantes (principais) neste segmento. A absorção de grandes quantidades de Na, especialmente quando acompanhado de um ânion não facilmente absorvido (Cl, HCO_3 e outros), gera uma carga negativa no interior do lúmen e intensifica a secreção de K e de H (Fig. 4.2). A aldosterona regula a taxa de absorção de Na através destes canais em múltiplos níveis. Afeta a taxa de geração de energia (ATP), a atividade das bombas de Na-K-ATPase e o número, bem como “a probabilidade de abertura” dos próprios canais ENaC.

Nos indivíduos saudáveis, existe uma relação inversa entre a atividade da aldosterona e o aporte de Na no DCC. Alta ingestão de sal expande o volume do LEC, inibe os níveis de renina e aldosterona, bem como aumenta o aporte distal e a excreção de Na. O elevado aporte distal de Na contrabalança a baixa atividade da aldosterona, e o efeito final consiste na secreção e excreção normais de K e H no DCC. Por outro lado, baixa ingestão de sal contrai o LEC, estimula os níveis de renina e aldosterona, bem como reduz acentuadamente o aporte distal e a excreção de Na no DCC. Neste caso, o baixo aporte de Na no DCC está ligado a uma alta atividade da aldosterona, e, mais uma vez, a secreção e excreção normais de K e H são mantidas. Essa recíproca inter-relação entre a atividade da aldosterona e o aporte distal de Na é fisiológica, atuando para manter simultaneamente o volume e a homeostasia dos eletrólitos.

Existem condições fisiopatológicas em que o aporte elevado de Na no DCC combina-se com uma alta atividade da aldosterona ou em que o baixo aporte de Na no DCC coexiste com uma baixa atividade da aldosterona. No primeiro caso, a magnitude da absorção de Na no DCC aumenta acentuadamente, resultando em secreção excessiva de K e H com o consequente desenvolvimento de hipopotassemia e alcalose metabólica. Por outro lado, a segunda situação provoca uma importante redução da reabsorção de Na no DCC e taxas muito baixas de secreção de K e H, resultando em hiperpotassemia e acidose metabólica. Ocorre aumento do aporte de Na no DCC, juntamente com níveis elevados



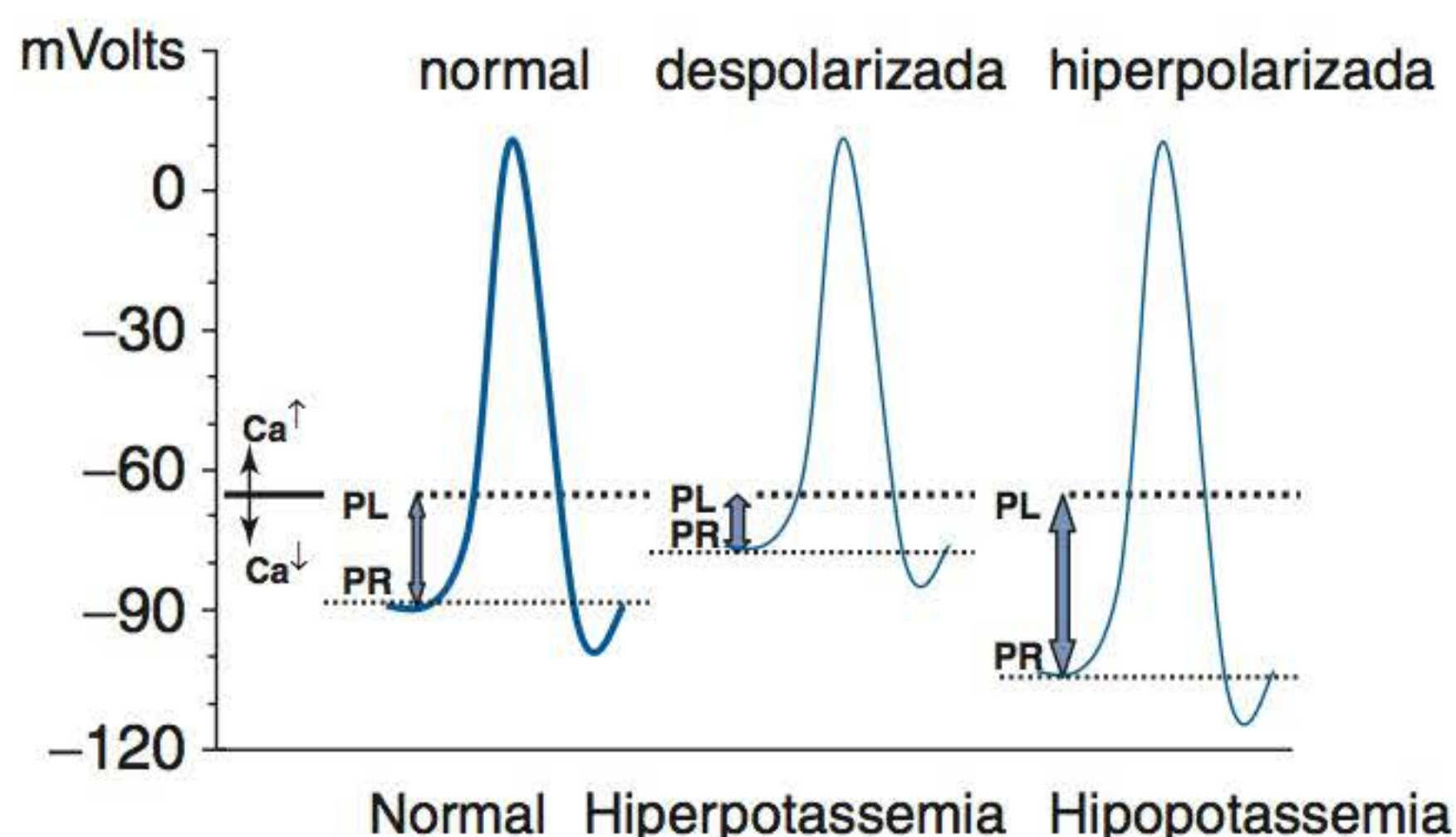
▲ **Fig. 4.2** Processamento do K pelo duto coletor cortical. A aldosterona exerce múltiplos efeitos sobre o transporte de eletrólitos no duto coletor cortical (DCC). A absorção de sódio (Na) aumenta mediante a estimulação da atividade da Na-K-ATPase basolateral, bem como maior número e “estado aberto” do canal luminal de Na (ENaC). O influxo de Na induz ao desenvolvimento de uma carga negativa no interior do lúmen, o que estimula a secreção de K (e H) no lúmen a favor de gradientes elétricos e químicos. Os estados de contração do volume resultam em pouco aporte do Na no DCC (devido à intensa absorção mais proximal), de modo que a secreção de K (e H) é pequena apesar dos níveis elevados de aldosterona. Os estados de expansão de volume aumentam o aporte de Na no DCC e induzem à secreção de níveis fisiologicamente adequados de K (e H) devido aos níveis suprimidos de aldosterona.

de aldosterona, em pacientes com hiperaldosteronismo primário e em consequência do uso de diuréticos tiazídicos e/ou de alça. A redução do aporte de Na no DCC, juntamente com uma baixa atividade da aldosterona, é observada em algumas formas de hipoadosteronismo hiporreninêmico e quando se administram antagonistas da aldosterona a pacientes com distúrbios caracterizados por redução do volume intra-arterial “efetivo”, como cirrose hepática ou insuficiência cardíaca congestiva.

► Achados clínicos

Os nervos, a condução cardíaca e as células musculares mostram-se particularmente sensíveis a alterações na voltagem transcelular, por isso são mais afetados pela hipopotassemia ou hiperpotassemia. A Fig. 4.3 mostra como ambas as condições podem causar fraqueza muscular.

A hipopotassemia aumenta o potencial em repouso através da membrana dos miócitos, isto é, a célula torna-se mais negativa e menos sensível à excitação. Por conseguinte, a hipopotassemia grave leva a um bloqueio de hiperpolarização e paralisia



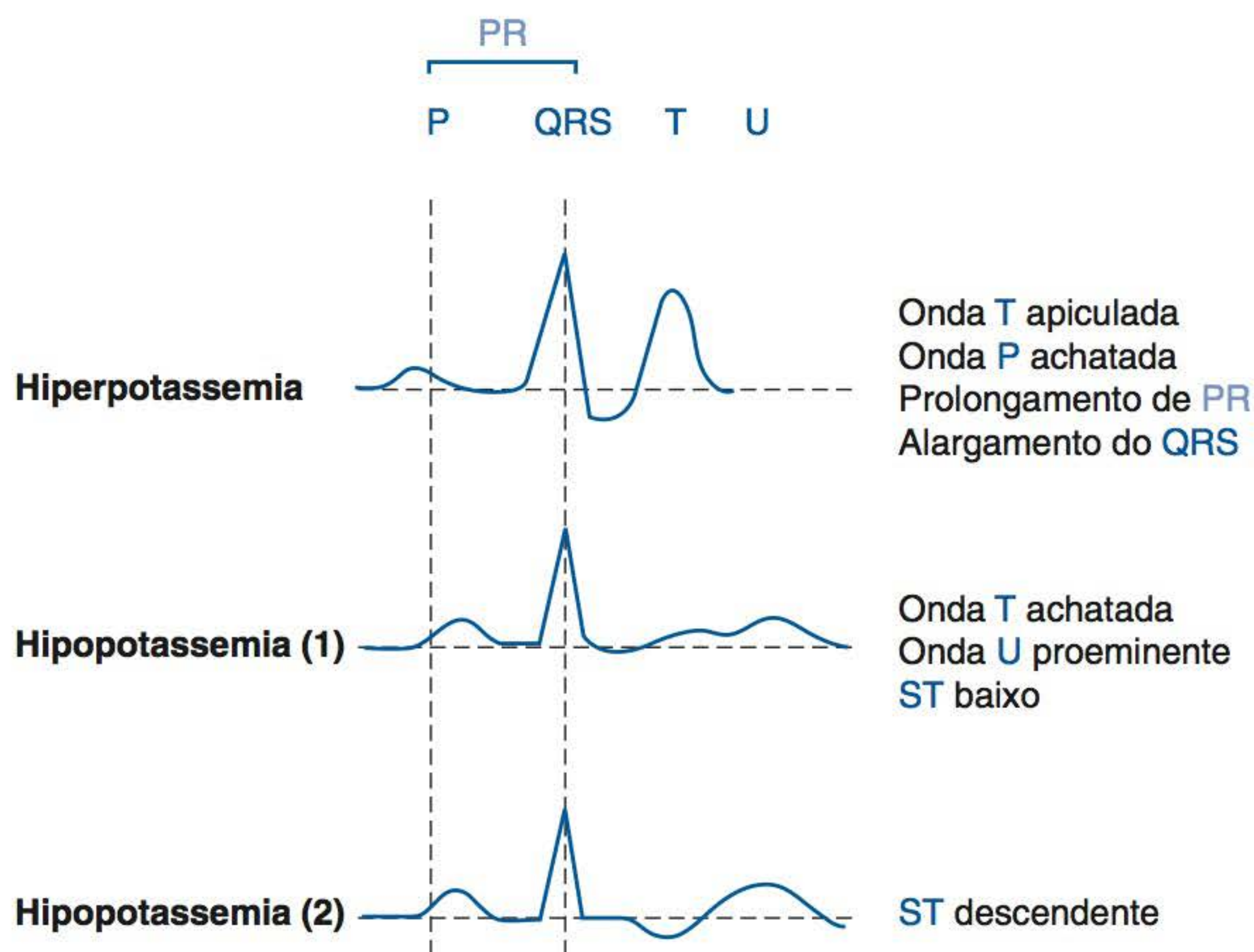
▲ **Fig. 4.3** A despolarização e a hiperpolarização da célula dependem do potássio extracelular. Um potencial de ação é gerado quando a célula sofre despolarização de seu potencial em repouso (PR) para o potencial limiar (PL). A hiperpotassemia aproxima o PR do PL e resulta em paralisia muscular por despolarização. A hipopotassemia hiperpolariza a célula, por isso compromete a despolarização. A paralisia flácida causada pela hipopotassemia ou pela hiperpotassemia é clinicamente semelhante. O cálcio eleva o PL, melhorando os efeitos da hiperpotassemia, enquanto a hipocalcemia tem o efeito oposto.

flácida. Pode, também, causar rabdomiólise e íleo paralítico. As manifestações renais consistem em alcalose metabólica, diabetes insípido nefrogênico e formação de cistos renais. A hipopotassemia crônica foi implicada no desenvolvimento da hipertensão.

A hiperpotassemia reduz o potencial em repouso, isto é, a célula torna-se menos negativa. Após despolarização, a célula fica incapaz de sofrer repolarização adequada e não é mais excitável. A hiperpotassemia grave provoca bloqueio de despolarização e paralisia flácida. As manifestações clínicas consistem em fadiga, mialgia e fraqueza muscular (especialmente nos membros inferiores), hiporreflexia, parestesias, câibras musculares, alterações no eletrocardiograma (ECG) e arritmias cardíacas (Fig. 4.4). A fraqueza muscular pode progredir para paralisia ascendente, hipoventilação e insuficiência respiratória.

As manifestações clínicas do [K] plasmático anormal variam acentuadamente e dependem (1) da sua magnitude, (2) do caráter agudo de seu início, (3) da contribuição relativa do deslocamento do K *versus* alteração do K corporal total e (4) de anormalidades coexistentes, que potencializam ou atenuam os efeitos do [K], como cardiopatia subjacente, fármacos (digoxina, agentes antiarrítmicos), hipocalcemia ou hipercalcemia, dispositivos de marcapasso cardíaco e outras.

O potencial de membrana em repouso é determinado pela razão entre o [K] intracelular e o extracelular (K_i/K_e). A ocorrência



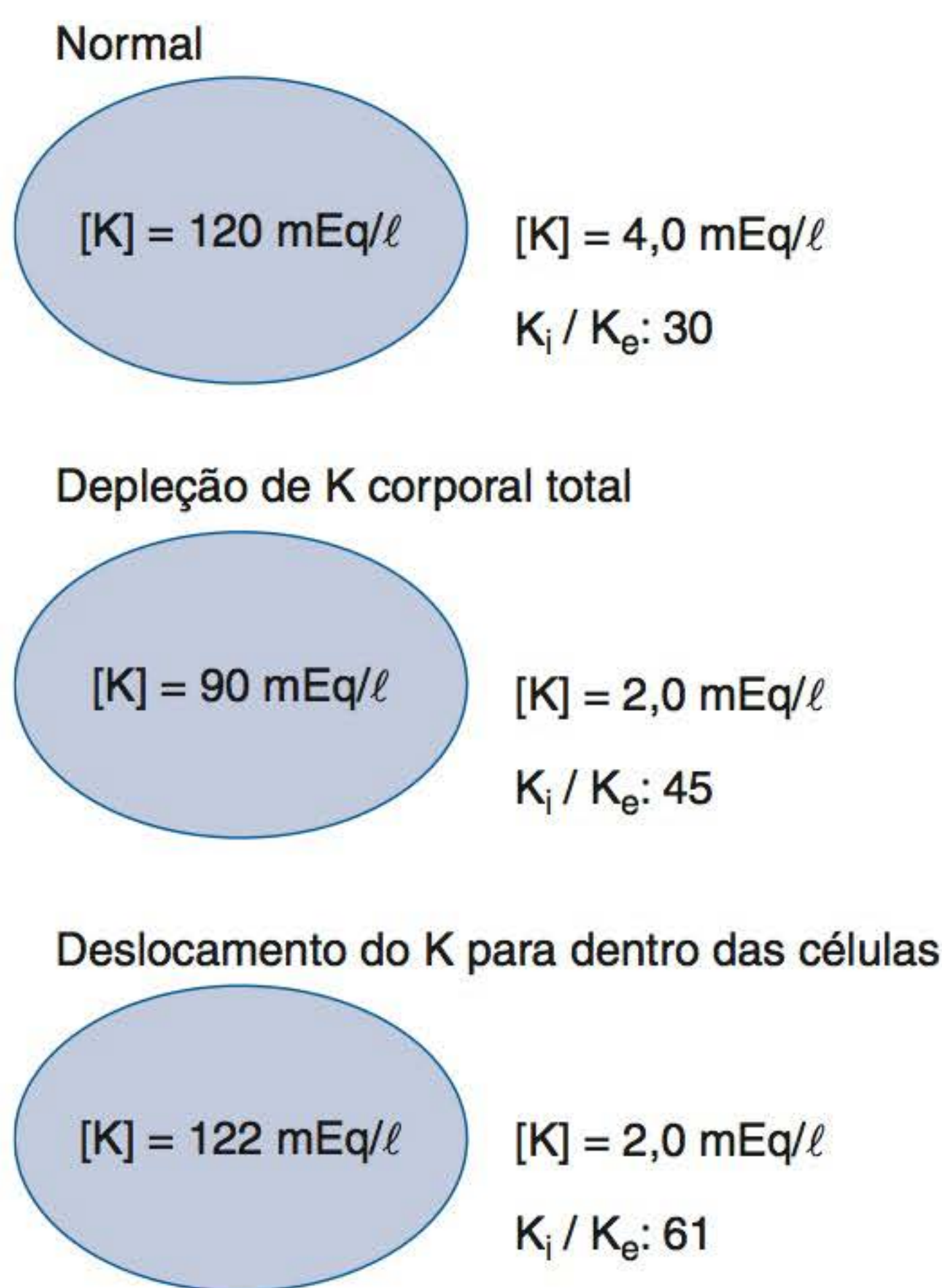
▲ **Fig. 4.4** Traçados eletrocardiográficos na hipopotassemia e na hiperpotassemia. No início, a hiperpotassemia provoca ondas T apiculadas ("em tenda") e, a seguir, progride para o alargamento dos intervalos QRS e PR, bradicardia sinusal e parada, bloqueio atrioventricular (AV), fusão do QRS com T (aspecto de onda sinusoidal), ritmo idioventricular, bem como, e por fim, taquicardia e fibrilação ventriculares e assistolia. A hipopotassemia provoca depressão de ST, achatamento das ondas T e ondas U proeminentes, o que progride para a fusão das ondas T e U em uma única onda, e o segmento ST torna-se negativo e descendente. Ocorre prolongamento do intervalo QT, especialmente na presença de hipocalcemia ou hipomagnesemia. Pode haver desenvolvimento de arritmias atriais e ventriculares.

de um deslocamento agudo do K para dentro ou para fora do espaço intracelular provoca apenas uma alteração mínima do [K] intracelular, visto que é quantitativamente muito grande; cerca de 3.000 mEq ou 98% do K corporal total encontram-se no interior das células. Entretanto, o efeito sobre a concentração extracelular pode ser pronunciado, uma vez que a quantidade total de K fora das células é de apenas cerca de 60 mEq. Por conseguinte, os deslocamentos agudos de K afetam acentuadamente a razão K_i/K_e , podendo causar hiperpolarização ou despolarização celulares profundas, com sintomas musculares, neurológicos e cardíacos (Fig. 4.5). Em contrapartida, os estados de depleção crônica de K reduzem os níveis tanto intracelulares quanto extracelulares de K e possuem um efeito muito menor sobre a razão K_i/K_e , com manifestações clínicas menos numerosas e menos graves. Além disso, os deslocamentos de K produzem alterações muito mais rápidas no [K] plasmático, por conseguinte os efeitos são frequentemente mais significativos do que os observados nos estados de depleção ou excesso de K corporal total, que possui importantes implicações clínicas: um paciente submetido a diálise com elevação crônica do [K], que apresenta [K] de 6,5 mEq/ℓ e efeitos ECG mínimos, pode não necessitar

de intervenção urgente. Entretanto, um paciente diabético com doença renal crônica que desenvolve hiperglicemia aguda e rápida elevação do [K] para 6,5 mEq/ℓ pode manifestar alterações ECG significativas, exigindo rápida intervenção.

A presença de doença comórbida, como coronariopatia, amplifica a importância clínica da discalémia, uma vez que aumenta o risco de arritmias graves. Os efeitos hipercalêmicos sobre a condução cardíaca estão bem documentados, constituindo o principal motivo de ser uma emergência clínica (Fig. 4.4). Os riscos cardíacos da hipocalcemia foram bem estabelecidos. Embora o maior risco de ectopia tenha sido estabelecido para os pacientes com infarto agudo do miocárdio e aqueles tratados com digoxina, bem como outros agentes antiarrítmicos, sua importância para a maioria dos outros pacientes permanece incerta.

O cálcio exerce efeitos importantes sobre a despolarização dos miócitos. A hipocalcemia diminui o potencial limiar de despolarização e torna o miócito cardíaco mais excitável. Por outro lado, a hipercalcemia reduz a excitabilidade da membrana, aumentando o limiar de despolarização (Fig. 4.3). Esse desvio do limiar de despolarização relacionado com o cálcio reverte a cardiotoxicidade da hiperpotassemia. A coexistência de hiperpotassemia e hipocalcemia constitui uma combinação particularmente perigosa, comumente observada em pacientes com insuficiência renal grave.



▲ **Fig. 4.5** Distribuição do K com deslocamento do K intracelular *versus* depleção do K. O potencial de membrana em repouso é determinado pela razão entre o potássio intracelular e o extracelular (K_i/K_e). A depleção do K corporal total reduz o [K] tanto intracelular quanto extracelular. A razão K_i/K_e aumenta, e a célula torna-se hiperpolarizada. Um deslocamento transcelular de K para dentro das células aumenta ligeiramente o [K] intracelular e diminui acentuadamente o [K] extracelular. Por conseguinte, a razão K_i/K_e aumenta acentuadamente, e a hiperpolarização celular é grave e, com frequência, produz sintomas clínicos.

Gennari FJ: Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. Crit Care Clin 2002;18:273. [PMID: 12053834]
 Macdonald JE, Struthers AD: What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol 2004;43:155. [PMID: 14736430]

HIPOPOTASSEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ [K] sérico < 3,5 mEq/ℓ.
- ▶ Mais comumente causada pelo uso de diuréticos tiazídicos ou de alça, vômitos/aspiração nasogástrica e diarreia (ou uso de laxantes).
- ▶ Redução das reservas corporais totais de K.
- ▶ Excreção de < 20 a 30 mEq/dia de K.
- ▶ Diurese osmótica.

▶ Diagnóstico e complicações

A hipopotassemia é definida por [K] sérico < 3,5 mEq/ℓ. O Quadro 4.1 fornece uma lista de algumas das causas e condições clínicas associadas a esse distúrbio. As causas mais comuns da hipopotassemia consistem no uso de diuréticos tiazídicos ou de alça, vômitos/aspiração nasogástrica e diarreia (ou laxantes). Em geral, essas etiologias são fáceis de identificar, a não ser que o paciente esteja fazendo uso sub-reptício de fármacos ou vomitando. É necessária uma avaliação mais elaborada quando tais

Quadro 4.1 Hipopotassemia

Perdas renais
Diuréticos
Vômitos, aspiração nasogástrica
Diurese osmótica (diabetes não controlado e outras causas)
Substâncias
Excreção de ânions não reabsorvíveis
Fludrocortisona e outros fármacos
Alcaçuz (ver o texto)
Toxicidade tubular (aminoglicosídeos, cisplatina e outros fármacos)
Hiperaldosteronismo primário
Síndrome de Liddle
Doença de Cushing
Acidose tubular renal tipos I e II (quando tratada com NaHCO ₃)
Síndrome de Bartter e Gitelman
Deficiência de magnésio
Perdas extrarrenais
Diarreia, laxantes
Ileostomia/intestino curto
Desvio ureteral para o cólon
Deslocamento transcelular
Insulina
Agonistas β ₂ -adrenérgicos
Tireotoxicose
Paralisia periódica
Teofilina
Bário
Rápida expansão da massa celular
Estados anabólicos

causas frequentes são excluídas. Por conseguinte, é importante determinar se a hipopotassemia deve-se principalmente a um deslocamento intracelular de K ou a perdas renais ou gastrintestinais excessivas de K (algumas vezes associadas a um aporte reduzido).

A hipopotassemia decorrente de deslocamentos transcelulares de K pode produzir manifestações clínicas notáveis. Entre os exemplos, destacam-se várias formas de paralisia periódica hipocalêmica, administração de β₂-agonistas para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva ou trabalho de parto prematuro, intoxicação por teofilina e condições que aumentam a atividade β-agonista, como o hipotireoidismo e a hipotermia. A insulina também impulsiona o movimento de K para dentro das células e promove o desenvolvimento de hipopotassemia. A intoxicação por bário e a *overdose* de cloroquina bloqueiam a saída de K das células e provocam o seu acúmulo no LIC, com desenvolvimento de hipopotassemia profunda. Outra causa do acúmulo de K no interior das células consiste na rápida expansão da massa celular que ocorre durante a realimentação após inanição prolongada, nos tumores de rápido crescimento e quando pacientes com anemia perniciosa grave são tratados com vitamina B₁₂.

Os pacientes com paralisia periódica hipopotassêmica frequentemente apresentam um quadro clínico notável. Pelo menos dois subtipos distintos desta síndrome foram caracterizados: uma forma familiar rara (habitualmente causada por mutação autossômica dominante que afeta um canal de cálcio) e uma forma mais comum associada ao hipertireoidismo. A paralisia

periódica hipertireoidiana é especialmente prevalente entre homens jovens de origem asiática (ou, menos frequentemente, hispânica). Esses indivíduos apresentam paralisia muscular aguda e profunda, que afeta principalmente os grupos musculares proximais dos membros, com preservação dos músculos oculares e respiratórios. Os reflexos tendíneos profundos estão geralmente ausentes. Com frequência, a paralisia surge depois de um período de exercício (que aumenta a atividade β-agonista) ou após a ingestão de carboidratos (que aumentam a insulina). Os sinais e sintomas clínicos da tireotoxicose podem ser sutis. É comum haver histórico pregresso de episódios recorrentes de fraqueza. O [K] plasmático fica habitualmente abaixo de 2 mEq/ℓ e pode-se observar a presença tanto de hipofosfatemia quanto de hipomagnesemia leve. O tratamento agudo com sais de K exógenos é apropriado; todavia, com frequência verifica-se o desenvolvimento de hiperpotassemia de rebote, visto que o K corporal total se mostra normal. O tratamento com β-bloqueadores, como o propranolol, é útil, e a correção do estado hipertireoidiano leva habitualmente à cura. Acredita-se que a fisiopatologia desse distúrbio consiste no efeito do hormônio tireoidiano sobre a Na-K-ATPase, em resposta exagerada à insulina, no estado hiperadrenérgico do hipertireoidismo, em predisposição genética e racial, bem como, provavelmente, em mutações herdadas do transporte de íons do músculo, que permanecem subclínicas até a sua manifestação induzida pelo estado hipertireoidiano.

A redução das reservas corporais totais de K pode-se dever a perdas gastrintestinais, renais ou ambas. A excreção de potássio na urina de 24 h ajuda a definir a etiologia. Um paciente com hipopotassemia deve excretar menos de 20 a 30 mEq/dia de K. Se esse resultado for obtido, as perdas renais serão geralmente excluídas, devendo considerar a possibilidade de perdas gastrintestinais ou de deslocamento transcelular. Taxas de excreção mais altas indicam perda renal de K. Todavia, um alerta é o de que algumas perdas renais de K ocorrem intermitentemente, com períodos interpostos de conservação apropriada de K. Por exemplo, os diuréticos provocam perdas renais excessivas de K, porém a excreção urinária do K cai para uma faixa apropriadamente baixa quando o efeito do diurético desaparece. De forma semelhante, os vômitos ou a aspiração nasogástrica causam perdas renais excessivas de K durante a fase ativa, porém a excreção de K se torna muito baixa na “fase de equilíbrio”.

Se não for possível obter uma coleta de urina de 24 h, uma determinação alternativa útil será o gradiente transtubular de [K] ou TTKG (transtubular K gradient). Esse cálculo procura corrigir o [K] urinário para o aumento produzido pela reabsorção distal de água após a saída do líquido tubular do DCC. Na teoria, o TTKG aproxima-se do gradiente de [K] no túbulo coletor cortical, sendo calculado da seguinte maneira:

$$\text{TTKG} = \frac{U[K] \times P[\text{Osm}]}{P[K] \times U[\text{Osm}]}$$

Um TTKG abaixo de 2 a 3 indica uma conservação renal apropriada de K no paciente com hipopotassemia. Entretanto, o TTKG não será mais interpretável se a osmolalidade urinária for inferior à do plasma ou o aporte de sódio nos néfrons distais se mostrar muito baixo, isto é, na presença de sódio urinário inferior a 20 mEq/ℓ.

A avaliação do estado do volume e da pressão arterial do paciente fornece outros indícios diagnósticos. Os pacientes com hipopotassemia, expansão do volume e hipertensão podem apresentar hipermineralocorticoidismo primário ou exógeno. A presença de maiores níveis plasmáticos de aldosterona (normal: 5 a 20 ng/dL) e uma atividade da renina plasmática simultaneamente suprimida (ARP; normal: 1 a 3 ng/mL/h) indicam secreção autônoma de aldosterona. Algumas autoridades recomendam o cálculo da razão aldosterona/ARP. Uma razão superior a 30 e a presença de níveis elevados de aldosterona (>20 ng/dL) também sugerem hiperaldosteronismo primário. O hiperaldosteronismo autônomo pode decorrer de um adenoma unilateral secretor de aldosterona (síndrome de Conn), hiperplasia suprarrenal bilateral ou, raramente, câncer de suprarrenal. Com frequência, a avaliação radiológica permite estabelecer a síndrome específica, porém o cateterismo da veia suprarrenal é necessário em alguns casos. Outra causa do hiperaldosteronismo primário é o aldosteronismo remediável com glicocorticoides. Esse distúrbio raro deve-se a mutação autossômica dominante que leva à síntese e secreção sustentadas de aldosterona pela estimulação do ACTH. Os glicocorticoides suprimem o ACTH, revertendo as anormalidades clínicas e bioquímicas desse distúrbio.

O pseudo-hiperaldosteronismo caracteriza-se pelos aspectos bioquímicos e pelas manifestações clínicas de um estado de excesso de mineralocorticoides autônomo, porém com níveis suprimidos de aldosterona. A condição pode ser causada pela secreção de um mineralocorticoide distinto da aldosterona. São exemplos os tumores suprarrenais secretores do mineralocorticoide desoxicorticosterona (DOC), algumas formas de hiperplasia suprarrenal congênita (deficiência de 17 e 11-hidroxilase) e condições que induzem aos glicocorticoides a apresentar propriedades mineralocorticoides potentes. Normalmente, os glicocorticoides são capazes de ativar o receptor de mineralocorticoides. Entretanto, a enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 é encontrada em altas concentrações na maioria dos locais onde existem receptores de mineralocorticoides, inativando tal enzima os glicocorticoides. Na ausência dessa enzima, os níveis fisiológicos de glicocorticoides produzem um estado de excesso mineralocorticoide. A enzima está congenitamente ausente ou deficiente nos pacientes com a síndrome de “excesso aparente de mineralocorticoides (EAM)”, que exibem um distúrbio semelhante ao hiperaldosteronismo, com hipopotassemia, alcalose metabólica, expansão do volume e hipertensão. A 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 também é antagonizada por certas substâncias, como o ácido glicirretínico, o ingrediente ativo do alcaçuz verdadeiro, vários descongestionantes disponíveis na Europa e algumas marcas de tabaco de mascar. Seu uso excessivo leva à produção do mesmo quadro clínico. Além disso, tal enzima pode ser superada pelos níveis acuatadamente elevados de cortisol observados em alguns pacientes com a síndrome de Cushing, em particular a forma causada pela secreção ectópica de ACTH.

A síndrome de Liddle também exhibe características de um estado de excesso mineralocorticoide, porém todos os mineralocorticoides conhecidos se encontram reduzidos. A síndrome é causada por mutação autossômica dominante, que faz com que o ENaC no duto coletor permaneça em um estado persistentemente aberto na ausência de estimulação mineralocorticoide. Os achados clínicos e bioquímicos mimetizam um estado de excesso

mineralocorticoide independente de aldosterona — expansão do volume, hipertensão, hipopotassemia, alcalose metabólica, bem como níveis suprimidos de renina e aldosterona.

O hiperaldosteronismo secundário é uma condição caracterizada por níveis elevados de aldosterona devido ao nível elevado de renina. Ocorre em pacientes com estenose da artéria renal, mas também é observado em pacientes com hipertensão grave, cujas principais artérias renais são anatomicamente normais — o fluxo sanguíneo nos vasos de menor calibre provavelmente está comprometido. Raramente, tumores podem secretar renina de modo autônomo, causando, assim, um estado de hiperaldosteronismo, hipertensão e hipopotassemia. Todas essas formas de hiperaldosteronismo secundário estão associadas à expansão do volume e hipertensão.

O hiperaldosteronismo secundário também pode estar associado (e ser devido) a uma redução do volume do LEC e hipotensão, situação observada com o uso da maioria dos diuréticos e na presença de vários distúrbios tubulares renais. A associação de aporte elevado de Na tubular renal distal com alta atividade da aldosterona leva à perda renal de K, hipopotassemia e graus variáveis de alcalose metabólica. Trata-se de um efeito comum dos diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos (a acetazolamida provoca hipopotassemia e acidose metabólica devido à excreção de bicarbonato de sódio). A associação de um diurético de alça com um diurético tiazídico produz uma resposta calurética especialmente potente, razão pela qual esta associação deve ser usada de modo criterioso.

Duas classes de distúrbios genéticos autossômicos recessivos simulam os efeitos dos diuréticos tiazídicos ou de alça. A síndrome de Gitelman deve-se a um defeito do transportador de NaCl sensível aos tiazídicos na parte inicial do túbulo renal distal. A síndrome de Bartter é causada por uma de várias mutações genéticas que comprometem a função do transportador de Na-K-2Cl no ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibido pelos diuréticos de alça. Ambos os distúrbios são caracterizados por anormalidades clínicas e bioquímicas semelhantes: contração do volume, hipotensão, níveis urinários elevados de prostaglandinas, perda renal de K e de NaCl, bem como níveis elevados de renina e aldosterona. As características distintivas consistem em excreção urinária reduzida de cálcio e hipomagnesia grave nos pacientes com a síndrome de Gitelman e em hipercalcúria nos pacientes com a síndrome de Bartter. É quase impossível distinguir esses pacientes daqueles que fazem uso sub-reptício de diuréticos, a não ser que estas substâncias sejam determinadas na urina e/ou sejam identificadas mutações genéticas específicas. Enquanto a síndrome de Bartter é tipicamente uma doença pediátrica diagnosticada no início da vida, o fenótipo da síndrome de Gitelman é frequentemente sub-clínico, só sendo diagnosticado na idade adulta.

Na unidade de tratamento intensivo, a diurese osmótica constitui uma causa relativamente comum da hipopotassemia e hipernatremia. É habitualmente devida à hiperglicemia ou ureia em pacientes com condições altamente catabólicas (doença aguda, esteroides em altas doses) que também estão recebendo nutrição parenteral ou alimentação por sonda. O sódio que chega ao túbulo distal, juntamente com a glicose ou ureia, é reabsorvido em troca de K e H. A infusão de manitol também pode produzir esta síndrome. Vários agentes nefrotóxicos aumentam inapropriadamente o aporte de Na ao túbulo distal, provocando

perda de K. Alguns também causam magnesiúria e hipomagnesemia, que por si sós promovem caliurese. Entre os exemplos, destacam-se os antibióticos aminoglicosídeos, a anfotericina B, a cisplatina e o foscarnete. Os pacientes com leucemia mieloide ou linfoblástica aguda podem desenvolver disfunção tubular proximal ou distal. Em consequência, podem ocorrer hipopotassemia, bem como acidose metabólica, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.

O aporte de Na ao néfron distal com um ânion não cloreto pouco reabsorvido pode acelerar a secreção de K e H. Este processo é intensificado pelo desenvolvimento de contração do LEC com níveis elevados de renina e aldosterona (Fig. 4.2). O distúrbio é observado em pacientes tratados com altas doses de Na-penicilina, durante o desenvolvimento e tratamento da cetoadicose diabética (Na- β -hidroxibutirato), com a inalação de tolueno/cola (Na-hipurato) e durante os vômitos ou a aspiração nasogástrica (quando o NaHCO_3 transborda no túbulo distal e na urina). Através de um mecanismo similar, verifica-se o desenvolvimento de hipopotassemia quando pacientes com acidose tubular renal proximal (ART tipo 2) são tratados agressivamente com sais de bicarbonato exógenos. Os pacientes com acidose tubular distal clássica (ATR tipo 1) também apresentam uma troca acelerada de Na-K nos túbulos distais e hipopotassemia. Todavia, em contraposição à ATR proximal, a excreção renal de K e a hipopotassemia *melhoram* com a terapia com NaHCO_3 , em parte devido à expansão do volume do LEC.

O cólon secreta K e absorve cloreto em troca de HCO_3 . Quando a urina entra em contato com a parede intestinal, o cloreto é removido enquanto ocorre secreção de K e HCO_3 , processo que resulta em hipopotassemia e acidose metabólica hiperclorêmica. As situações clínicas nas quais isso ocorre consistem em implantes ureterais no cólon sigmoide e interposição de segmentos do cólon entre o rim e a bexiga.

► Tratamento

O melhor tratamento para a hipopotassemia é a prevenção. A associação de um diurético de alça com um diurético tiazídico é particularmente caliurética, não devendo ser usada com frequência. A incorporação de um antagonista da aldosterona (espironolactona ou eplerenona) ou de um bloqueador dos canais de Na nos túbulos distais (amilorida ou triantereno) no esquema diurético é útil. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) também reduzem as perdas de K produzidas pelos diuréticos, em parte através da diminuição dos níveis de aldosterona.

A reposição de potássio torna-se necessária quando há perda de K e as reservas totais de K estão reduzidas. Em certas ocasiões, o K exógeno pode ser usado para tratar as manifestações clínicas agudas produzidas por deslocamentos pronunciados de K para o interior das células. Todavia, essa reposição precisa ser feita com cautela, visto que as reservas corporais totais de K estão normais, e ocorre hiperpotassemia de rebote. Tal situação foi descrita após o tratamento da paralisia periódica hipopotassêmica, bem como posteriormente à interrupção da terapia tocolítica intravenosa com terbutalina para trabalho de parto prematuro.

Sempre que possível, a reposição de K deve ser feita por via oral. Os alimentos ricos em potássio (frutas secas, nozes, banana,

laranja, tomate, espinafre, batata e carne) frequentemente são menos eficazes para a reposição, visto que o seu conteúdo de K é relativamente baixo em comparação com as calorias totais e que o K dos alimentos é composto, em grande parte, de sais orgânicos (ver adiante). São necessários sais de K para repor défices importantes. Em geral, um [K] plasmático entre 3 e 3,5 mEq/l representa um déficit de K de 200 a 400 mEq, enquanto um [K] plasmático situado entre 2,0 e 3,0 mEq/l requer um déficit de 400 a 800 mEq.

Os sais de reposição de potássio são divididos em duas grandes classes: o cloreto de potássio (KCl) e o bicarbonato de potássio (KHCO_3). Os sais orgânicos de K podem ser metabolizados, mol para mol, em KHCO_3 , sendo, por isso, incluídos no segundo grupo. O KCl constitui a reposição mais apropriada e efetiva para défices de K associados à alcalose metabólica. Em contrapartida, os sais de K alcalinizantes (KHCO_3 , citrato de K, acetato de K, gliconato de K) são mais apropriados à hipopotassemia associada à acidose metabólica, como ATR, ou diarreia crônica. Os sais de K alcalinizantes são mais palatáveis e mais bem tolerados do que o KCl oral. Entretanto, os sais orgânicos de K não devem ser usados no tratamento da hipopotassemia associada à alcalose metabólica. Nesse contexto, os referidos sais são pouco retidos, revertendo menos efetivamente o déficit de K e a alcalose metabólica. O Quadro 4.2 fornece uma lista das várias formas de sais de potássio por via oral.

Quando não é possível utilizar a via oral, ou quando os défices totais de K são graves, a reposição intravenosa torna-se necessária. Concentração de KCl parenteral de 20 a 40 mEq/l é geralmente bem tolerada. As concentrações de KCl de 60 mEq/l ou mais são dolorosas e podem causar necrose das veias periféricas. Quando a administração intravenosa de um grande volume de líquido é contraindicada, pode-se administrar uma concentração de K de até 200 mEq/l (20 mEq em 100 ml de solução fisiológica isotônica) numa veia central, porém a velocidade de

Quadro 4.2 Sais de potássio orais

KCl	
Elixir de KCl	15 mEq/20 ml
Comprimidos de KCl de liberação prolongada	8 a 10 mEq/comprimido
Pó de KCl	20 a 25 mEq/envelope
Solução de KCl	20 mEq/15 ml
KHCO_3 e sais orgânicos de K	
Comprimidos efervescentes de KHCO_3	25 mEq/comprimido
Citrato de K líquido	2 mEq/ml
Comprimidos de citrato de K	5 a 10 mEq/comprimido
Gliconato de K líquido/comprimidos	6,7 mEq/5 ml 2 a 5 mEq/comprimido
Misturas de KHCO_3 /ânion orgânico	15 mEq/5 ml 50 mEq/comprimido

administração não deve exceder 10 a 20 mEq/h. A administração venosa central de soluções muito concentradas de K exige uma bomba de controle de velocidade. A escolha do líquido intravenoso também deve ser considerada, já que a glicose aumenta a insulina e o deslocamento de K para dentro das células, agravando potencialmente a hipopotassemia!

Coca SG *et al.*: The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis* 2005;45:233-247. [PMID: 15685500]

Warnock DG: Hereditary disorders of potassium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:505. [PMID: 14687586]

HIPERPOTASSEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ [K] sérico superior a 5,0 mEq/ℓ.
- ▶ A insuficiência renal aguda ou crônica constitui a causa mais comum.
- ▶ Deslocamento transcelular de K do espaço intracelular para o extracelular.
- ▶ Inibição do eixo endócrino.

▶ Diagnóstico e complicações

As causas da hiperpotassemia, definida por [K] sérico >5,0 mEq/ℓ, estão relacionadas no Quadro 4.3. A insuficiência renal aguda ou crônica constitui, sem dúvida, a causa mais comum ou o principal fator contribuinte para a hiperpotassemia. Quando o rim e o eixo da renina-angiotensina-aldosterona funcionam normalmente, o [K] plasmático é mantido dentro da faixa normal apesar de grandes extremos no aporte de potássio. Por conseguinte, a hiperpotassemia persistente ou crônica quase sempre indica comprometimento da excreção renal, seja devido a patologia intrínseca, seja em decorrência de uma sinalização endócrina inadequada. Todavia, os deslocamentos rápidos de K das células para o LEC podem provocar hiperpotassemia aguda apesar das funções renal e endócrina normais. Essa hiperpotassemia por “deslocamento” é exacerbada pela disfunção renal coexistente e/ou distúrbios hormonais.

A pseudo-hiperpotassemia é um artefato relacionado com a coleta e/ou preparação da amostra, ou um artefato do próprio procedimento na determinação do K. Trata-se, em geral, de um diagnóstico de exclusão, que não deve retardar a intervenção imediata. As causas potenciais consistem em fechar e abrir a mão repetidamente durante a flebotomia, hemólise devido à punção venosa traumática, particularmente com agulhas de pequeno calibre, processamento tardio da amostra (principalmente quando colocada em gelo), liberação de K dos leucócitos na leucocitose grave (habitualmente $>100 \times 10^3/\mu\ell$) ou das plaquetas na trombocitose extrema (comumente $>1.000 \times 10^3/\mu\ell$) e aplicação prolongada de torniquete em alguns indivíduos. Certos pacientes têm uma

Quadro 4.3 Hiperpotassemia

Retenção renal

Insuficiência renal aguda
Insuficiência renal crônica (especialmente doença renal intersticial)
Medicamentos (ver texto)
Doença de Addison
Acidose tubular renal tipo 4
Pseudo-hipoaldosteronismo

Liberação do tecido e trocas intracelulares de K

Colapso do tecido (hemólise, rabdomiólise, isquemia, lise tumoral)
Deficiência de insulina
Hiperosmolaridade
Acidose metabólica hiperclorêmica
Medicamentos [cloreto de suxametônio (succinilcolina), toxicidade da digoxina]

tendência hereditária ao vazamento de K dos eritrócitos *ex vivo* devido a defeito da membrana. A determinação do [K] no plasma, em lugar do soro, pode eliminar alguns desses artefatos.

O deslocamento transcelular de K do espaço intracelular para o extracelular constitui uma causa comum da hiperpotassemia aguda. Com frequência, deve-se à lesão direta ou destruição das membranas celulares. Entre os exemplos, destacam-se a lise tumoral relacionada com a quimioterapia, a hemólise intravascular aguda devido a infecção, reação transfusional ou anemia hemolítica grave, hemólise que se desenvolve dentro de um grande hematoma, queimaduras extensas, rabdomiólise e isquemia/necrose intestinal.

Pode ocorrer também um efluxo excessivo de K através das membranas celulares intactas em consequência do uso de certos fármacos, distúrbios metabólicos e doenças hereditárias. Os fármacos que bloqueiam a atividade β -agonista favorecem o efluxo de K das células. O relaxante muscular succinilcolina promove consistentemente o efluxo celular de K, tendo sido relatados muitos casos de hiperpotassemia profunda, especialmente em pacientes com distúrbio neuromuscular ou renal subjacente. Uma dose farmacológica de digitálicos inibe a Na-K-ATPase nos miócitos cardíacos, porém níveis tóxicos inibem essas bombas nas células musculares sistêmicas, podendo causar, consequentemente, extrema hiperpotassemia. A translocação de potássio também é observada na deficiência de insulina ou na resistência à insulina, em certas condições hiperosmolares, como hiperglicemia, e determinadas formas de acidose metabólica inorgânica (habitualmente hiperclorêmica). Anteriormente, acreditava-se que a acidemia, particularmente com acidose metabólica, causava o movimento de prótons para dentro das células, com efluxo recíproco de K. Todavia, as acidoses metabólicas orgânicas, como a cetoacidose e a acidose láctica, não geram deslocamentos de K. Embora possa haver desenvolvimento de hiperpotassemia nesses pacientes, ela habitualmente resulta de um processo fisiopatológico, e não da acidemia em si. A hiperpotassemia ocorre frequentemente na acidose láctica, porém deve-se principalmente à isquemia/necrose tecidual e insuficiência renal concomitante. A hiperpotassemia também constitui um achado comum na cetoacidose diabética devido à combinação de deficiência de insulina, hiperosmolaridade (hiperglicemia) e diminuição da perfusão

renal, e não à acidemia em si. Em contrapartida, a infusão de alguns ácidos inorgânicos, como HCl, irá deslocar diretamente o K para fora das células. Observa-se também o desenvolvimento de hiperpotassemia por “deslocamento” quando são infundidos precursores do HCl, como sais de cloreto de arginina ou lisina. Defeitos genéticos nos transportadores de íons da membrana, habitualmente o canal epitelial de Na, causam a síndrome de paralisia periódica hiperpotassêmica.

A maioria dos estados não fisiológicos de hipoaldosteronismo (*i. e.*, não secundário à expansão do LEC) produz hiperpotassemia crônica, devido à redução da secreção tubular distal (DCC) de K. Esse processo é exacerbado pela insuficiência renal concomitante ou pela redução acentuada de aporte de Na ao túbulo distal. O hipoaldosteronismo patológico pode representar a consequência de um bloqueio direto da síntese hormonal (defeito enzimático congênito ou adquirido, ou lesão da suprarrenal) ou pode ser secundário à desregulação dos sinais que medeiam a síntese e a liberação de aldosterona. O regulador fisiológico mais importante da síntese de aldosterona é a atividade da angiotensina II, e a forma mais comum de hipoaldosteronismo patológico deve-se a uma redução da atividade da renina e, portanto, dos níveis de angiotensina II. Esse “hipoaldosteronismo hiporreninêmico” desenvolve-se frequentemente em pacientes com diabetes melito de longa duração, em consequência da doença renal intersticial progressiva com atrofia e/ou destruição das células secretoras de renina no aparelho justaglomerular. Outras doenças renais intersticiais, como as associadas à anemia falciforme, nefropatia por analgésicos e obstrução urinária crônica (especialmente em homens idosos), também podem produzir um estado de hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Com frequência, os pacientes idosos apresentam um elemento subjacente de hipoaldosteronismo hiporreninêmico e estão sujeitos ao desenvolvimento de hiperpotassemia. Além disso, a sua função renal costuma ser subestimada devido à baixa massa corporal.

O hipoaldosteronismo diminui a taxa de secreção de prótons dos túbulos distais. Além disso, a hiperpotassemia inibe a síntese renal da amônia e diminui a excreção de NH_4Cl . Esses defeitos combinam-se para gerar uma síndrome de acidose metabólica hiperpotassêmica hiperclorêmica, denominada acidose tubular renal tipo IV. A correção da hiperpotassemia frequentemente aumenta a excreção urinária de amônia e reverte a acidose metabólica.

A inibição do eixo endócrino em qualquer etapa promove o desenvolvimento de hiperpotassemia: renina → angiotensina I → angiotensina II → aldosterona → ativação da reabsorção tubular distal de Na e secreção de K (e H). As causas clinicamente importantes são:

1. Secreção suprimida de renina por β -bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ciclosporina e tacrolimo.
2. Comprometimento da produção de angiotensina II por IECA.
3. Bloqueio do receptor de angiotensina II tipo I por BRA.
4. Inibição da sequência enzimática responsável pela síntese da aldosterona por fármacos, como a heparina ou o cetoconazol.
5. Destruição das glândulas suprarrenais em consequência de doença autoimune ou infecção.
6. Antagonismo competitivo dos receptores de mineralocorticoides pela espironolactona ou eplerenona.

7. Bloqueio dos canais epiteliais de sódio dos dutos coletores corticais pelo triantereno, amilorida, trimetoprima ou pentamidina.
8. Resposta atenuada do epitélio renal à aldosterona em consequência de uma série de distúrbios hereditários (as síndromes de pseudoaldosteronismo congênitas).

Muitos outros fatores contribuem para a hiperpotassemia, que se desenvolve comumente em pacientes com diabetes melito. A neuropatia simpática autônoma diminui os níveis de renina e atenua a atividade β , promovendo, assim, o efluxo de K. As múltiplas medicações frequentemente prescritas são IECA, BRA, antagonistas da aldosterona e AINE (ver adiante). Esses pacientes também podem ingerir quantidades excessivas de K na forma de substitutos do sal, e a sua função renal global mostra-se comprometida. Com o controle subótimo do diabetes, os efeitos combinados da deficiência de insulina e hiperglicemia podem aumentar o [K] plasmático de forma aguda.

A contribuição da excreção renal reduzida de K para o desenvolvimento da hiperpotassemia é, em geral, facilmente aparente. Caso não seja, uma coleta de urina quantitativa mostra-se útil para medir a excreção diária de K. A hiperpotassemia crônica estimula a excreção renal de K, devendo a urina de 24 h conter mais de 80 mEq. Se não for possível obter uma coleta quantitativa de urina, o TTKG (descrito na seção sobre hipopotassemia) deverá ser superior a 10, contanto que a osmolalidade da urina seja $>300 \text{ mOsm/l}$ e a excreção urinária de Na seja $>20 \text{ mEq/l}$.

▶ Tratamento

É melhor prevenir a hiperpotassemia do que tratá-la. Mostra-se imperativo efetuar cuidadosa revisão das medicações do paciente, da dieta e, em particular, dos medicamentos de venda livre (AINE). É preciso investigar fontes ocultas de K, como fitoterápicos, bebidas de reposição para desportistas e substitutos do sal. A recente demonstração de que os antagonistas da aldosterona proporcionam um benefício de sobrevida para os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (que habitualmente também fazem uso de IECA e/ou BRA, juntamente com β -bloqueadores) levou a um importante aumento na prevalência da hiperpotassemia nestes pacientes.

Quando a hiperpotassemia é aguda e grave, faz-se necessária intervenção de emergência. As opções de tratamento para a hiperpotassemia aguda e grave consistem nas seguintes:

1. Reversão direta dos efeitos cardiotoxícos com cálcio intravenoso.
2. Translocação do K para o interior das células:
 - a. Infusão de insulina — com glicose, quando apropriado.
 - b. Agonistas β_2 -adrenérgicos, como salbutamol.
 - c. Infusão de NaHCO_3 .
3. Aumento da excreção de K:
 - a. Através do rim pela expansão do volume do LEC e diuréticos caliuréticos.
 - b. Através do trato gastrointestinal com indução de diarreia e resinas de ligação de K.
 - c. Através da diálise para os pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica grave.

Se o [K] for superior a 6,4 e as ondas T apiculadas constituírem anormalidade isolada no ECG, provavelmente será preciso infundir cálcio. Seu uso é claramente indicado quando um paciente com hiperpotassemia manifesta anormalidades mais graves no ECG (Fig. 4.3). O cálcio antagoniza diretamente os efeitos da hiperpotassemia na despolarização da membrana cardíaca (Fig. 4.4). A indicação de cálcio na ausência de alterações eletrocardiográficas não está bem definida, entretanto essas infusões são relativamente seguras na ausência de hipercalemia franca, hiperfosfatemia pronunciada ou intoxicação digitálica. Uma ampola (10 mL) de gliconato de cálcio a 10% contém 4,6 mEq de cálcio elementar; essa ampola deve ser administrada na forma de injeção intravenosa lenta durante 2 a 5 min. Alternativamente, é aceitável usar uma ampola (10 mL) de cloreto de cálcio a 10%, contendo cerca de 3 vezes mais cálcio elementar (13,6 mEq); a qual, entretanto, deve ser administrada mais lentamente e com cautela. O extravasamento de ambos os sais pode provocar necrose tecidual (o cloreto de cálcio é mais irritante do que o gliconato de cálcio). Em geral, observa-se imediatamente um efeito benéfico no ECG. A dose de cálcio poderá ser repetida se as anormalidades no ECG persistirem ou sofrerem recidiva. A lidocaína é contraindicada, uma vez que pode precipitar fibrilação ventricular e assistolia. É importante frisar que as infusões de cálcio não afetam diretamente o [K] plasmático em si, sendo os seus efeitos benéficos de curta duração (cerca de 1 a 2 h). Por conseguinte, este tratamento deve ser imediatamente seguido de outros esquemas que irão reduzir o [K] plasmático por translocação para o interior das células ou por excreção.

Os três agentes que impulsionam o potássio extracelular para dentro das células foram anteriormente mencionados. A insulina estimula a Na-K-ATPase (e o trocador de Na-H, Fig. 4.1) e reduz de modo confiável o [K] em 0,5 a 1 mEq/L em 10 a 20 min na maioria dos pacientes. Para um efeito máximo de redução do K, são necessários níveis suprafisiológicos de insulina, tipicamente 10 unidades de insulina regular por injeção intravenosa. As injeções subcutâneas ou intramusculares e as infusões intravenosas em “baixa dose” não devem ser usadas, visto que não produzem níveis plasmáticos adequados de insulina. A glicose intravenosa também deve ser administrada se o paciente já não estiver hiperglicêmico. Uma abordagem razoável consiste na administração de uma ampola (50 mL) de glicose a 50%, seguida de infusão intravenosa de glicose a 10%, numa velocidade de cerca de 75 mL/h. A hiperglicemia deve ser evitada, visto que desviará o K para fora das células. A infusão de glicose como única medida para estimular a secreção de insulina endógena em pacientes não diabéticos é menos eficaz por produzir níveis máximos de insulina mais baixos.

O salbutamol, um β_2 -agonista, também estimula a Na-K-ATPase e induz ao movimento de K para dentro das células, efeito aditivo ao da insulina e observado em 30 a 60 min. A forma parenteral do salbutamol não está disponível nos EUA, sendo o fármaco administrado por nebulizador através do trato respiratório, numa dose de 10 a 20 mg em 4 mL de soro fisiológico. Essa dose relativamente alta é bem tolerada pela maioria dos pacientes, sendo, porém, contraindicada para aqueles com isquemia cardíaca aguda ou doença miocárdica grave. Todavia, mostra-se menos confiável do que a insulina, visto que um

número significativo de pacientes revela-se resistente a seu efeito sobre a redução do K, razão pela qual nunca deveria ser usado como único medicamento.

O NaHCO_3 hipertônico, 1 a 3 ampolas (cada uma com 44 mEq/50 mL) por infusão intravenosa durante 30 a 45 min, vem sendo usado há muitos anos no tratamento da hiperpotassemia. De modo global, seu efeito na redução do potássio é fraco e de início lento. O NaHCO_3 hipertônico baixa a concentração de [K] através de múltiplos mecanismos, como a expansão do LEC, com diluição do [K]; expande de fato o LEC, devendo ser evitado em pacientes com sobrecarga do volume e naqueles com insuficiência cardíaca congestiva.

A hiperpotassemia associada a maiores reservas totais de K requer a remoção do K. Se a função renal estiver adequada, os diuréticos de alça e os tiazídicos (particularmente em associação) irão aumentar acentuadamente a excreção urinária de K. Os diuréticos tiazídicos mostram-se particularmente úteis no tratamento do hipoaldosteronismo hiporreninêmico; tornam-se menos eficazes quando a função renal declina, enquanto os diuréticos de alça em altas doses podem permanecer úteis até a função renal atingir um “estágio terminal”. Em certas ocasiões, pacientes com hipoaldosteronismo apresentam contração do volume, sendo útil a administração de fludrocortisona, um mineralocorticoide.

A excreção fecal de potássio é intensificada pela administração de laxantes, produzindo diarreia com muitos eletrólitos, e pela ligação do K luminal gastrointestinal a resinas não absorvíveis, como o poliestirenosulfonato de sódio*. A resina em pó é geralmente misturada com sorbitol (15 g suspensos em 60 mL de sorbitol a 70%), o que acelera o seu trânsito pelo intestino e aumenta a perda fecal de K. A dose oral habitual é de 30 g. A resina em pó também pode ser ingerida com outros laxantes. O efeito agudo desse tratamento na redução do K é menor, podendo as resinas ligadoras de K ser mais efetivas para a terapia crônica. Tais resinas também podem ser administradas por enema, embora esta via possa ser menos efetiva. Uma complicação rara do poliestireno sulfonato de sódio em suspensão com sorbitol consiste em necrose intestinal, o que pode ser devido ao sorbitol hipertônico mais do que à própria resina, sendo a sua ocorrência mais comum com a administração retal.

A hemodiálise aguda, geralmente reservada aos pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica grave, reduz rapidamente as concentrações plasmáticas de K, podendo diminuir as reservas corporais totais de K em cerca de 25 a 50 mEq/h.

Juurlink DN *et al.*: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543. [PMID: 15295047]

Palmer BF: Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585. [PMID: 15295051]

Perazella MA: Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307. [PMID: 10996582]

Wiederkehr MR, Moe OW: Factitious hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1049. [PMID: 11054365]

* N.R.T.: no Brasil, a resina disponível comercialmente (poliestirenosulfonato de cálcio) troca o K por Ca.

5

Distúrbios do equilíbrio acidobásico

John H. Galla, MD, Ira Kurtz, MD, Jeffrey A. Kraut, MD, Gregg Y. Lipschik, MD, e Jeanne P. Macrae, MD

ALCALOSE METABÓLICA

John H. Galla, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Aumento da $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática.
- ▶ Aumento compensatório da PaCO_2 arterial.
- ▶ Aumento do pH arterial.

▶ Considerações gerais

A alcalose metabólica é um distúrbio do equilíbrio acidobásico em que um processo patológico primário leva ao acúmulo efetivo de base dentro do líquido extracelular (LEC) ou à perda efetiva de ácido do LEC. Quando ocorre como distúrbio acidobásico simples, é reconhecida como um aumento da $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática e aumento compensatório no pH do sangue arterial.

Quando não é detido por outros distúrbios acidobásicos primários, o aumento do pH do sangue arterial deprime prontamente e de modo previsível a ventilação, resultando em aumento da PaCO_2 e tamponamento da magnitude da alcalemia; uma elevação da PaCO_2 de 0,6 a 0,7 mmHg para cada aumento de 1,0 mEq/l da $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática é prevista com base em estudos empíricos. Embora seja incomum a ocorrência de PaCO_2 superior a 55 mmHg, foram documentados aumentos compensatórios de até 60 mmHg ou mais na alcalose metabólica grave. A magnitude do aumento compensatório da PaCO_2 está diretamente relacionada com a extensão da alcalose e o grau de elevação da $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática independentemente da presença ou não da acidose intracelular. Essa resposta respiratória compensatória não depende de hipoxia, hipopotassemia, insuficiência renal e da causa e, em geral, não é clinicamente detectável, visto que depende mais de uma alteração na profundidade do que na frequência respiratória.

A principal classificação relevante dos pontos de vista clínico e fisiopatológico baseia-se na associação da alcalose metabólica à

depleção de Cl^- . As formas com depleção de Cl^- , também denominadas alcaloses responsivas ao Cl^- , são mais comuns. A outra categoria importante é constituída pelas alcaloses resistentes ao Cl^- , cuja maior parte deve-se à depleção de K^+ com excesso de mineralocorticoides. Ocorrem também alcaloses metabólicas mistas com depleção de K^+ e de Cl^- . Várias outras causas relativamente incomuns completam a relação das etiologias da alcalose metabólica (Quadro 5.1).

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Deve-se suspeitar de alcalose metabólica na presença de certas condições, como vômitos, uso de diuréticos ou hipertensão grave. Por conseguinte, a obtenção de cuidadosa e completa anamnese é de suma importância para estabelecer a etiologia. Embora as fases de geração e manutenção da alcalose metabólica possam ser claramente delineadas em modelos animais de alcalose metabólica, a gênese da fase de geração no contexto clínico pode ser obscura mesmo depois de uma cuidadosa anamnese, o que é particularmente observado com o paciente que oculta uma bulimia ou o uso abusivo de diuréticos ou laxantes.

O exame físico é útil principalmente para avaliar o estado de volume dos líquidos corporais. Tanto os défices quanto os excessos de volume podem acompanhar a alcalose metabólica e frequentemente a acompanham, dependendo da etiologia, embora não sejam causas.

Os sintomas neurológicos, como apatia, confusão, arritmias cardíacas e irritabilidade neuromuscular, são observados apenas quando a alcalose é grave (pH arterial $> 7,55$). Embora a irritabilidade neuromuscular possa ser prontamente evidente, os sinais de Chvostek e de Trousseau são incomuns.

A alcalose por si só possui leve efeito inotrópico positivo sobre o coração e pouco ou nenhum efeito sobre o ritmo cardíaco. Ocorrem arritmias cardíacas principalmente devido à hipopotassemia (ver o Cap. 4).

A hipoventilação compensatória pode contribuir para a hipoxia ou a infecção pulmonar em pacientes muito doentes ou imunocomprometidos.

Quadro 5.1 Classificação da alcalose metabólica de acordo com a sua patogenia

Depleção de Cl^-

Perdas gastrintestinais: vômitos ou aspiração nasogástrica (mesmo com acloridria), cloridorreia congênita, gastrocistoplastia, adenoma viloso

Perdas renais: diuréticos cloruréticos, pós-hipercapnia, depleção grave de K^+

Perdas cutâneas: fibrose cística

Depleção de K^+

Perdas gastrintestinais: uso abusivo de laxantes

Perdas renais: hiperaldosteronismo primário e secundário, outras síndromes hipertensivas hipopotassêmicas, síndromes de Bartter e Gitelman

Diversos

Baixa taxa de filtração glomerular com sobrecarga de bases

Síndrome de leite-álcali

Hipercalcemia

Antiácidos não-reabsorvíveis com resina trocadora de cátions

Hipoalbuminemia

Recuperação de inanição

Transitórias

Múltiplas transfusões de sangue com citrato

Fórmulas lácteas com baixo conteúdo de Cl^-

Muitas das manifestações da alcalose metabólica dependem, em grande parte, dos efeitos dos défices eletrolíticos, e não da alcalose em si. A depleção de K^+ pode ser acompanhada de arritmias cardíacas, diabetes insípido nefrogênico e fraqueza muscular. De forma semelhante, a depleção de Cl^- pode estar associada a um comprometimento na capacidade de concentração da urina, menor resposta aos diuréticos de alça, estimulação da renina através do mecanismo da mácula densa e redução da taxa de filtração glomerular (TFG).

B. Achados laboratoriais

Conforme delineado anteriormente, o perfil dos eletrólitos séricos e a gasometria arterial são necessários para o diagnóstico preciso da alcalose metabólica. Se a PaCO_2 medida estiver situada em ± 3 a 5 mmHg do valor previsto, isso indicará a presença de alcalose metabólica simples. Caso contrário, será indicada a presença de distúrbio misto com acidose respiratória se a PaCO_2 estiver mais alta e alcalose respiratória, mais baixa.

Ocorre desequilíbrio quando a geração de HCO_3^- e a consequente elevação da $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática ultrapassam a capacidade do túbulo renal de reabsorver o HCO_3^- . Em consequência, verifica-se bicarbonatúria transitória com perda concomitante de Na^+ ou K^+ , até que seja alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico e cesse a excreção urinária de HCO_3^- , o que conduz à denominada “acidúria paradoxal”, algumas vezes descrita na alcalose metabólica crônica estável, visto que os efeitos da depleção de Cl^- ou de K^+ impedem a excreção urinária de HCO_3^- .

Outros exames laboratoriais, como os de $[\text{Ca}^{2+}]$ e osmolalidade séricas e creatinina, $[\text{Cl}^-]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Na}^+]$, além de osmolalidades

urinárias e Ca^{2+} , para o diagnóstico diferencial são discutidos adiante.

► Diagnóstico diferencial

Uma $[\text{Cl}^-]$ urinária $< 10 \text{ mEq}/\ell$ caracteriza a depleção de cloreto, exceto na presença de um diurético clorurético na urina, ou quando a depleção concomitante e profunda de K^+ provoca grave disfunção tubular, induzindo a um extravasamento de Cl^- . A depleção de Cl^- pode ser produzida por perdas intestinais ou renais; na cloridorreia, a $[\text{Cl}^-]$ fecal ultrapassa $90 \text{ mEq}/\ell$. A acidose respiratória plenamente compensada é um estado de depleção de Cl^- que irá persistir após o tratamento bem-sucedido da acidose respiratória crônica, se não ocorrer repleção de Cl^- . Na fibrose cística (em que o processamento renal de Cl^- se apresenta normal), a ocorrência de uma $[\text{Cl}^-]$ elevada no suor pode contribuir para as perdas de Cl^- na sudorese excessiva.

Quando a $[\text{Cl}^-]$ urinária ultrapassa $20 \text{ mEq}/\ell$, sugere-se a presença de alcalose com depleção de K^+ e outros distúrbios variados. Na presença de depleção de K^+ , a excreção urinária de K^+ é, normalmente, inferior a $20 \text{ mEq}/\text{dia}$. Por conseguinte, no diagnóstico diferencial da alcalose por depleção de K^+ , uma excreção urinária de K^+ superior a $30 \text{ mEq}/\text{dia}$ na presença de hipopotassemia estabelece uma perda renal de K^+ e indica excesso de mineralocorticoides ou um agente capaz de promover a perda renal de K^+ . Nesse grupo, a alcalose por depleção de K^+ pode ser, ainda, subdividida com base no estado de volume do LEC e na pressão arterial. Nas doenças caracterizadas por expansão persistente do volume intravascular e do LEC, e consequente hipertensão, como o aldosteronismo primário ou as síndromes de excesso aparente de mineralocorticoides, ocorre escape do efeito de retenção de Na^+ dos mineralocorticoides, mas não dos efeitos de perda de K^+ , promovendo, assim, o desenvolvimento de alcalose. O gradiente transtubular de K^+ é um teste rápido e útil para determinar a presença de perda renal de K^+ . A obtenção de um valor de mais de 4 no contexto da hipopotassemia é compatível com essa anormalidade.

Em contrapartida, na síndrome de Bartter, as perdas de Na^+ , bem como as de K^+ e Cl^- estão associadas a pressão arterial normal. A síndrome de Gitelman é semelhante, porém menos grave, caracterizando-se por hipocalciúria, e não pela hipercalcúria observada na síndrome de Bartter. Estas síndromes raras podem ser confundidas com algumas das causas comumente dissimuladas de alcalose metabólica, como uso abusivo de diuréticos ou laxantes, bulimia ou vômitos sub-reptícios.

Quando a excreção urinária de K^+ é $< 20 \text{ mEq}/\text{dia}$, pode-se estabelecer uma depleção de K^+ exclusivamente devida a fatores dietéticos ou perdas intestinais. A alcalose nesses distúrbios é habitualmente leve. A ocorrência de alcalose mais grave deve sugerir outros fatores etiológicos, como depleção concomitante de Cl^- ou ingestão de bases.

A hipercalcemia, habitualmente no contexto de supressão do hormônio paratireoideano, como neoplasia maligna ou excesso de vitamina D, raramente pode estar associada à alcalose. Na síndrome do leite-álcali, múltiplos fatores provavelmente contribuem para a alcalose, como vômitos, hipercalcemia e redução da TFG, além do aporte excessivo de cálcio.

A hipoalbuminemia pode causar alcalose metabólica leve devido ao deslocamento resultante na capacidade de tamponamento

do plasma. Os pacientes podem desenvolver alcalose metabólica quando ingerem álcalis, como NaHCO_3 (p. ex., bicarbonato de sódio) ou carbonato de cálcio, e não conseguem excretar o excesso de HCO_3^- devido à insuficiência renal. A excreção obrigatória de ânions, com retenção preferencial de bicarbonatos, supostamente explica a alcalose raramente associada a alguns antibióticos.

Estados transitórios de alcalose são comuns, porém geralmente não têm consequências. Pode ocorrer sobrecarga de base intravenosa ou oral durante a transfusão de sangue ou hemoderivados com anticoagulante citrato, ou com o tratamento da acidose metabólica.

▶ Tratamento

A. Princípios gerais

O tratamento específico é indicado quando o pH arterial ultrapassa 7,55 ou a concentração sérica de bicarbonato é $> 33 \text{ mEq/l}$. Os défices existentes devem ser corrigidos, devendo a origem contínua das perdas ser evitada ou atenuada o máximo possível.

B. Depleção de cloreto

O défice de Cl^- deve ser repostado com a escolha do cátion associado, com base (1) no estado volêmico do LEC, (2) no grau de depleção associada de K^+ , bem como (3) no grau e na reversibilidade de qualquer depressão da TFG. Como é difícil avaliar a magnitude da perda de cada um desses cátions, recomenda-se uma abordagem clínica empírica. Quando há coexistência de depleção de Cl^- e depleção grave de K^+ , ambas devem ser repostas para corrigir a alcalose. Em pacientes com sinais francos de contração do volume do LEC, a administração de 3 a 5 l de NaCl 0,15 M, no mínimo, é habitualmente necessária para corrigir os défices de volume e a alcalose metabólica. Após a repleção do volume, deve-se efetuar uma repleção adicional de Cl^- com KCl , a não ser que haja contraindicações.

Na situação clínica de sobrecarga de volume do LEC, como a insuficiência cardíaca congestiva em associação com alcalose por depleção de Cl^- , a administração de NaCl é contraindicada. O KCl constitui a alternativa preferida nesse contexto, mas o seu uso também pode ser contraindicado ou limitado devido à hiperpotassemia concomitante ou insuficiência renal, que pode precipitar hiperpotassemia.

Além da sobrecarga de volume, outras condições graves, como encefalopatia hepática, arritmias cardíacas, cardiotoxicidade dos digitálicos ou alteração do estado mental, também podem acompanhar a alcalose grave. Nenhum estudo clínico aborda especificamente o impacto do tratamento da alcalose grave sobre o desfecho nesses estados. Todavia, a alta taxa de mortalidade registrada na alcalose grave sugere que, na medida em que pode constituir um fator contribuinte, a alcalose deve ser corrigida imediatamente. Deve-se considerar a administração de HCl (0,1 N) através de cateter venoso central, numa velocidade de até 25 mEq/h, quando o Na^+ ou K^+ não estão apropriados. A quantidade de HCl necessária para corrigir a alcalose é calculada pela seguinte fórmula: $0,5 \times \text{peso corporal (kg)} \times \text{diminuição desejada do bicarbonato plasmático (mEq/l)}$, com quantidades

adicionais para repor qualquer perda contínua de ácido. Inicialmente, a concentração plasmática de bicarbonato deve ser restaurada à metade de seu valor normal.

Uma alternativa para o HCl é o cloreto de amônio, que pode ser administrado numa veia periférica, em velocidade de não mais do que 300 mEq de NH_4^+ /dia; seu uso deve ser evitado nas insuficiências renal ou hepática avançada. Os sais HCl de lisina ou arginina estão disponíveis, porém são associados à hiperpotassemia grave, razão pela qual seu uso não é recomendado. Entre esses agentes, o HCl é o preferido, devendo ser usado apenas conforme assinalado.

No contexto da sobrecarga de volume, a acetazolamida, numa dose de 250 mg VO, 2 ou 3 vezes/dia, ou 5 a 10 mg/kg IV, poderá ser efetiva se a TFG estiver adequada. Como os néfrons distais podem reabsorver avidamente o excesso de aporte de Na^+ promovido pela acetazolamida, os inibidores da anidrase carbônica (AC) são mais eficazes quando usados em associação com diuréticos que atuam em locais mais distais. A acetazolamida também pode ser usada de modo intermitente para evitar ou diminuir a alcalose metabólica por depleção de cloreto (ADC) em estados que levam à formação de edema, como insuficiência cardíaca congestiva tratada com diuréticos de alça. A composição dos eletrólitos séricos deve ser acompanhada cuidadosamente durante a administração de acetazolamida, visto que esse fármaco está habitualmente associado a perdas urinárias elevadas de K^+ .

A AC nos eritrócitos e ao longo do endotélio dos capilares pulmonares participa na desidratação do bicarbonato em CO_2 e em sua excreção subsequente pelos pulmões. Estudos conduzidos em pacientes em estado crítico mostraram apenas uma retenção menor de CO_2 . Em pacientes com o comprometimento da função respiratória, o médico deve estar atento para essa possibilidade de retenção de CO_2 com a inibição da AC. Em tais pacientes, o tratamento objetiva a concentração plasmática estável habitual de bicarbonato para aquele paciente em particular, e não necessariamente uma concentração normal.

Outras terapias primárias ou adjuvantes devem ser consideradas. Os adenomas vilosos exigem remoção cirúrgica. A cloridorreia congênita não responde a agentes antidiarreicos e, em geral, a repleção dietética das perdas de líquido, Cl^- e K^+ são necessárias. O omeprazol, numa dose de 20 mg 2 vezes/dia, pode diminuir substancialmente a diarreia, prescindindo da necessidade de suplementação dietética de eletrólitos; o mecanismo envolvido consiste, presumivelmente, na redução da carga intestinal de Cl^- pela inibição da secreção gástrica de Cl^- . Quando não é possível prevenir perdas contínuas de ácido gástrico, como, por exemplo, na síndrome de Zollinger-Ellison, o omeprazol ou um bloqueador do receptor de histamina 2, como, por exemplo, a cimetidina ou ranitidina, reduzem o débito. Esses agentes bloqueadores também têm sido utilizados para aumentar a reposição de Cl^- em pacientes com perdas ininterruptas devido à gastrocistoplastia; em certas ocasiões, apenas uma revisão cirúrgica poderá corrigir a alcalose observada nesses pacientes.

Se a insuficiência renal limitar a eficiência das terapias descritas, ou em pacientes com diálise de manutenção, a hemofiltração com infusões de reposição de NaCl , troca do bicarbonato para alta concentração de $[\text{Cl}^-]$ no banho durante a hemodiálise ou a diálise peritoneal constituem meios eficazes para corrigir a alcalose metabólica.

C. Depleção de potássio

Pode-se estimar a magnitude da depleção de K^+ a partir do $[K^+]$ sérico. A diminuição do $[K^+]$ sérico produzida pela alcalose em si (redução de aproximadamente 0,5 mEq para cada aumento de 0,1 no pH arterial) responde apenas por uma superestimativa modesta do déficit de K^+ .

A reposição oral frequentemente é suficiente, a não ser que haja íleo paralítico. O KCl oral, na forma líquida diluída com suco de fruta ou na forma de liberação lenta, pode ser administrado em doses de até 40 a 60 mEq 4 ou 5 vezes/dia. Os sais de K^+ , como citrato, gliconato ou bicarbonato, não são apropriados.

Entretanto, se for constatada a presença de arritmia cardíaca grave ou paralisia generalizada, deverá ser preferido o uso de KCl por via intravenosa, em concentrações não superiores a 60 mEq/l, numa velocidade de até 40 mEq/h. A inibição da $Na^+-K^+-ATPase$ no músculo esquelético com estados de depleção de K^+ pode retardar a depuração da carga de K^+ . Por conseguinte, é obrigatório proceder à monitoração com eletrocardiograma e frequentes determinações do $[K^+]$ sérico. A glicose deve ser inicialmente omitida das infusões, visto que a estimulação da secreção de insulina pode causar uma redução ainda maior do $[K^+]$ sérico. Entretanto, iniciada a repleção, a infusão de glicose facilitará a repleção de K^+ celular. Se os diuréticos cloruréticos ou o uso de laxantes forem fatores contribuintes, deverão ser interrompidos.

A correção do déficit de K^+ reverte os efeitos alcalinizantes da depleção de K^+ , porém o bloqueio ou a remoção da fonte do excesso de mineralocorticoides são essenciais para uma correção definitiva. Se não for possível remover a fonte de excesso de aldosterona, seus efeitos poderão ser atenuados com diuréticos poupadores de K^+ . A amilorida, 5 a 10 mg/dia, o triantereno, 100 mg 2 vezes/dia, ou a espironolactona, 25 a 50 mg, em doses únicas ou fracionadas, diariamente, são úteis. A restrição do Na^+ e a adição de K^+ à dieta também melhoram a alcalose e hipertensão associada.

Na síndrome de Bartter, a terapia visa prevenir a perda urinária de K^+ . Os inibidores da enzima conversora mostraram-se eficazes e constituem uma abordagem inicial razoável. Devido à preocupação com a hipotensão, devem-se utilizar inicialmente baixas doses. Outras intervenções também podem corrigir parcialmente a alcalose. Os diuréticos poupadores de K^+ , mencionados anteriormente, são efetivos, porém a suplementação dietética de K^+ também costuma ser necessária. A espironolactona pode provocar ginecomastia inaceitável nos homens. Como a produção renal de prostaglandina E_2 se mostra maior e pode contribuir para a perda de Na^+ , Cl^- e K^+ , os inibidores da prostaglandina sintetase, como a indometacina ou o ibuprofeno, podem atenuar a alcalose hipocalêmica, mas não corrigi-la por completo. Dado que a depleção de magnésio pode contribuir para o aumento nas perdas urinárias de K^+ , a hipomagnesemia deve ser corrigida, devendo proceder à restauração das reservas de magnésio, quando clinicamente possível. Recomenda-se o óxido de magnésio por via oral, em doses de 250 a 500 mg, 4 vezes/dia (12,5 a 25 mEq de Mg^{2+}). Entretanto, o grau com que a correção da depleção de magnésio atenua a alcalose permanece incerto, e, com frequência, os sais de magnésio produzem um grau inaceitável de diarreia, que pode agravar o desequilíbrio eletrolítico.

Vários dos distúrbios primários do excesso de mineralocorticoides são tratados definitivamente através de ablação do tumor ou uso de medicação, quando a ablação não pode ser realizada.

D. Outras causas

Na síndrome do leite-álcali aguda, a interrupção da ingestão de álcali e fontes de cálcio (leite, antiácidos etc.), bem como a repleção de Cl^- e do volume levam habitualmente a uma resolução imediata dessas anormalidades. O tratamento da hipercalcemia é discutido no Cap. 6. Para as alcaloses causadas por sobrecarga de álcali, a interrupção da administração de álcali e um aporte normal contínuo de eletrólitos costumam ser suficientes.

► Prognóstico

Os dados relativos à prevalência e desfecho da alcalose metabólica são escassos. Esta alcalose é comum, estando associada, quando grave, a elevadas taxas de morbidade e mortalidade; em um estudo, a alcalose metabólica respondeu por metade dos distúrbios acidobásicos. Uma taxa de mortalidade de 45% em pacientes com pH de 7,55 e 80% com pH superior a 7,65 foi registrada e confirmada em outro estudo (48,5% na presença de alcalemia superior a 7,60). Embora essa relação entre alcalemia e mortalidade não seja necessariamente causal, a alcalose grave deve ser considerada com preocupação e tratada imediatamente.

Galla JH: Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol 2000;11:369. [PMID: 10665945]

ACIDOSE METABÓLICA

Ira Kurtz, MD, e Jeffrey A. Kraut, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Redução na concentração plasmática de bicarbonato.
- Redução no pH sanguíneo.
- Menor concentração de dióxido de carbono (a resposta respiratória compensatória).

► Considerações gerais

A acidose metabólica, causada por redução na concentração plasmática de bicarbonato, constitui um dos quatro distúrbios acidobásicos primários. A acidose metabólica está associada a uma redução do pH sanguíneo (denominada acidemia) e diminuição na concentração de dióxido de carbono (P_{CO_2}), denominada resposta respiratória compensatória.

A acidose metabólica pode resultar de vários mecanismos diferentes, como: (1) cargas sistêmicas de H^+ excessivas, como as que ocorrem na cetoacidose ou acidose láctica, (2) comprometimento na geração renal de HCO_3^- , conforme observado na

insuficiência renal, (3) perda extrarrenal de HCO_3^- , como no caso da perda gastrointestinal de HCO_3^- com diarreia do intestino delgado, e (4) perda renal de HCO_3^- , como na acidose tubular renal (ATR) proximal.

► Fisiopatologia

A. Controle normal do equilíbrio acidobásico

A concentração plasmática de bicarbonato é normalmente mantida dentro de um nível constante de 24 a 25 mEq/ℓ no homem e de 22 a 23 mEq/ℓ na mulher que não está grávida. A concentração plasmática de bicarbonato é mantida nesses níveis apesar da produção constante de H^+ como resultado do metabolismo dos constituintes nutricionais, devido à produção equimolar compensatória de bicarbonato pelo rim (~ 70 mmol/dia). Além disso, como os rins filtram uma grande quantidade de bicarbonato diariamente (da ordem de ~ 4.500 mEq), devem recuperar a maior parte desse bicarbonato para manter uma concentração plasmática normal de bicarbonato.

Cerca de 85% do bicarbonato filtrado são recuperados no túbulo proximal. Como mostra a Fig. 5.1, esse bicarbonato é reabsorvido indiretamente através do trocador de sódio-hidrogênio apical NHE3 e abandona a célula através do cotransportador de sódio-bicarbonato kNBC1. A anidrase carbônica intravenosa ligada à membrana nas membranas apical e basolateral, assim como a anidrase carbônica II citoplasmática são necessárias à absorção eficiente do bicarbonato filtrado do líquido tubular para a circulação sistêmica.

Além de absorver a carga de bicarbonato filtrado, o rim precisa gerar novo bicarbonato para contrabalançar a perda de HCO_3^- em decorrência da neutralização do ácido produzido no fígado a partir do metabolismo diário das proteínas dietéticas. O túbulo proximal no rim produz o HCO_3^- primariamente a partir do metabolismo da glutamina. Além do HCO_3^- , ocorre também produção de NH_4^+ . O HCO_3^- é transportado através da membrana basolateral da célula tubular proximal para a circulação sistêmica. Se todo o NH_4^+ produzido no túbulo proximal fosse transferido, juntamente com o HCO_3^- , para a circulação sistêmica, o HCO_3^- produzido no túbulo proximal seria convertido em ureia no fígado e, por isso, não estaria disponível para tamponar a carga dietética de H^+ . Como mostra a Fig. 5.1, este ciclo fútil é evitado pelos mecanismos de transporte intrarrenais que asseguram a retenção de parte do NH_4^+ no lúmen do duto coletor em consequência do transporte de prótons por uma H^+ -ATPase vacuolar de localização apical e, possivelmente, H^+ - K^+ -ATPase. O transporte luminal de prótons pela H^+ -ATPase está acoplado à saída basolateral de bicarbonato através do trocador de ânions AE1, com excreção subsequente do NH_4^+ na urina.

A secreção de prótons no duto coletor pela H^+ -ATPase (o principal transportador de prótons) é modulada pela ação da aldosterona, em parte através de um aumento da reabsorção de sódio pelo canal epitelial de sódio (ENaC), produzindo um gradiente elétrico favorável. Os rins geram o novo HCO_3^- remanescente por um processo denominado formação-excreção de ácido titulável (AT). Neste processo, o H^+ secretado (através do NHE3 tubular proximal, da H^+ -ATPase do duto coletor e, possivelmente, dos transportadores de H^+ - K^+ -ATPase) liga-se

ao HPO_4^{2-} no lúmen tubular, produzindo HCO_3^- intracelular, transportado para a circulação sistêmica. Clinicamente, o novo bicarbonato efetivo total gerado pelos rins pode ser quantificado através da medição de um parâmetro denominado excreção efetiva de ácido, igual à excreção urinária de $\text{NH}_4^+ + \text{AT} - \text{HCO}_3^-$. Em condições acidobásicas normais, 40 mEq de NH_4^+ e 30 mEq de AT são excretados diariamente, enquanto a excreção de HCO_3^- é insignificante.

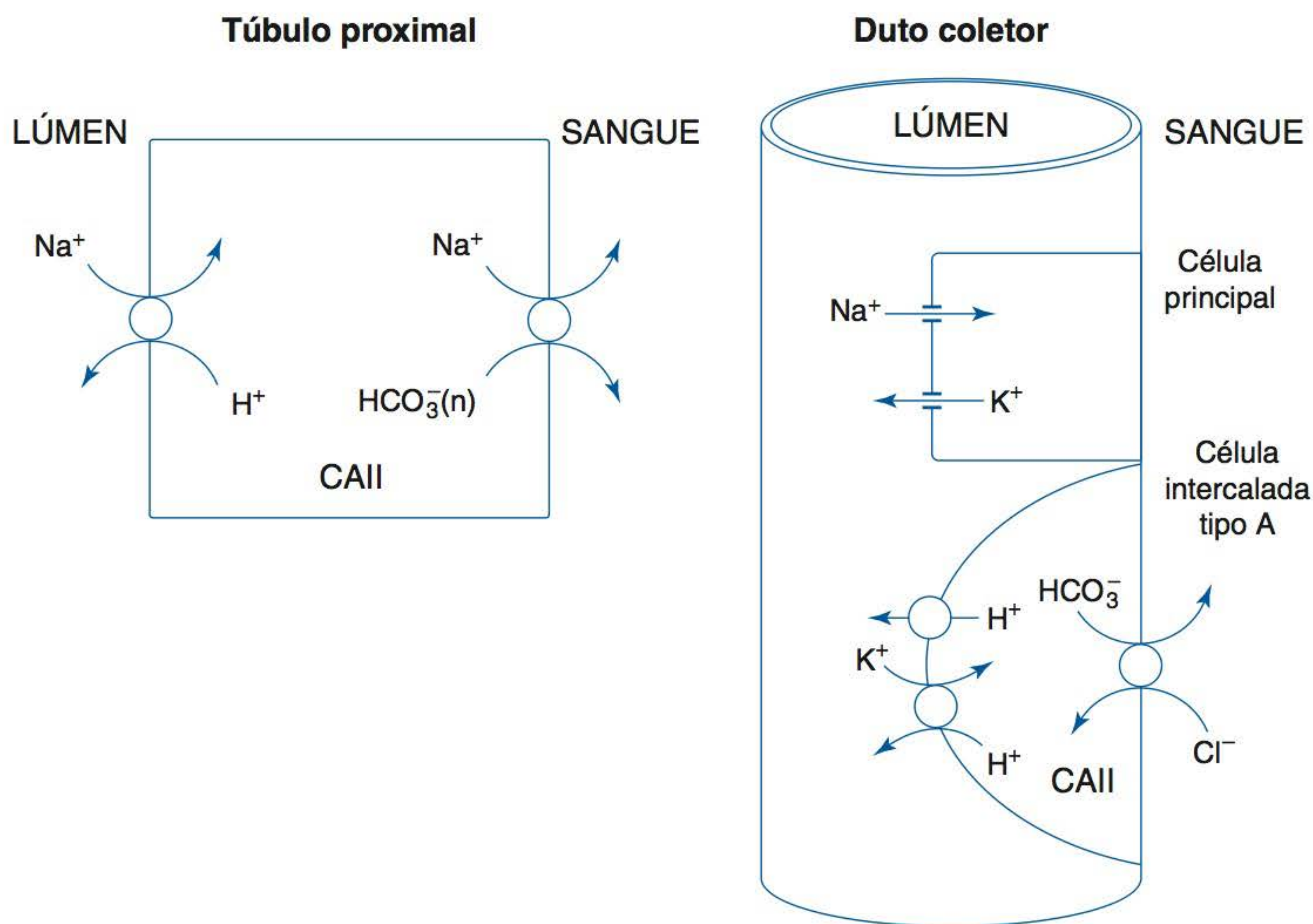
B. Resposta fisiológica a um aumento na carga ácida ou perda extrarrenal de bicarbonato

A resposta normal do corpo a uma carga de H^+ ou perda de HCO_3^- envolve quatro processos: (1) tamponamento extracelular, (2) tamponamento intracelular, (3) compensação respiratória e (4) maior produção renal de HCO_3^- . Imediatamente após um aumento da carga ácida, o H^+ é tamponado pelo HCO_3^- plasmático, seguido de influxo de H^+ para dentro das células (tamponamento intracelular). Este último processo ocorre mais lentamente, levando 2 a 4 h para ser concluído. Cerca de 60% de uma carga de H^+ são tamponados intracelularmente, porém tal processo pode aumentar notavelmente na presença de graus mais intensos de acidose metabólica, à medida que ocorre a depleção dos tampões de bicarbonato. O grau de tamponamento intracelular pode ser indiretamente determinado pela quantidade de bicarbonato necessária para elevar a concentração plasmática de bicarbonato até determinado nível (défice de bicarbonato \times espaço do bicarbonato). O espaço do bicarbonato é o volume aparente de distribuição do bicarbonato administrado, sendo calculado de acordo com a seguinte equação: espaço do bicarbonato = $[0,4 + (2,6/\text{bicarbonato plasmático}) \times \text{massa corporal magra}]$. O espaço do bicarbonato pode aumentar de 50% do peso corporal na acidose metabólica leve a moderada (12 a 23 mEq/ℓ) até mais de 100% do peso corporal na acidose metabólica grave (concentração plasmática de bicarbonato < 5 mEq/ℓ).

O rim desempenha o papel dominante na regulação do equilíbrio acidobásico, aumentando a quantidade de novo HCO_3^- gerado. A geração de novo HCO_3^- aumenta imediatamente, atingindo um valor máximo em cerca de 4 dias. A quantidade de HCO_3^- gerada pode aumentar várias vezes, devendo-se basicamente a um aumento do metabolismo da glutamina.

C. Compensação respiratória

A ocorrência de uma queda na concentração plasmática de bicarbonato e no pH sanguíneo estimula os receptores na periferia e no centro respiratório central, aumentando a ventilação alveolar. O aumento da ventilação alveolar cria uma desigualdade entre a produção mitocondrial de CO_2 e a excreção pulmonar de CO_2 . A Pco_2 diminui até que seja alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico, um processo que requer aproximadamente 12 a 24 h. A magnitude da diminuição na Pco_2 para qualquer nível de acidose metabólica sustentada foi empiricamente determinada, sendo obtida pela seguinte relação: para determinada redução do HCO_3^- de 10 mEq/ℓ, a Pco_2 diminui em cerca de 12 mmHg. Quando a Pco_2 diminui apropriadamente, a acidose metabólica é denominada “compensada”, e diz-se que existe uma acidose metabólica simples. Se a Pco_2 for superior ao valor pre-



▲ **Fig. 5.1** No túbulo proximal, o HCO_3^- luminal é absorvido através da membrana celular apical por um trocador de Na^+/H^+ , NHE3. O HCO_3^- intracelular é transportado através da membrana celular basolateral pelo cotransportador de bicarbonato de sódio eletrogênico kNBC1 (NBCe1-A). No duto coletor, o lúmen é acidificado pelas células intercaladas do tipo A que secretam H^+ através de uma H^+ -ATPase e, possivelmente, uma H^+/K^+ -ATPase. O HCO_3^- intracelular é transportado através da membrana celular basolateral por um trocador de ânions, AE1. A acidificação do líquido luminal gera H_2PO_4 (ácido titulável), criando uma força propulsora para a difusão passiva da NH_3 na urina, aumentando, assim, a excreção urinária de NH_4^+ . As células principais no duto coletor são responsáveis pela absorção do Na^+ através do canal de sódio epitelial (ENaC) e secreção de K^+ através de ROMK. Estes últimos processos são estimulados pela aldosterona, que se liga a receptores na membrana basolateral das células principais.

visto, o paciente apresentará um defeito coexistente na ventilação e um distúrbio acidobásico misto, isto é, acidose respiratória e acidose metabólica. Por outro lado, se a Paco_2 cair abaixo do valor esperado, o paciente apresentará acidose metabólica e alcalose respiratória mistas.

HIATO ANIÔNICO SÉRICO

A acidose metabólica é subdividida em distúrbios nos quais o hiato aniônico sérico está normal e em distúrbios nos quais se encontra elevado. O hiato aniônico sérico representa a concentração de ânions não medidos – cátions não medidos: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{cátions não medidos} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{ânions não medidos}$. Como a concentração sérica de K^+ se mostra baixa, ela não é considerada no cálculo do hiato aniônico sérico, e calculado como $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. O hiato aniônico sérico varia entre 8 e 18 mEq/l, com média de 10 a 12 mEq/l. Contudo, a introdução de um novo método por autoanalisador para a

determinação do cloreto sérico em alguns laboratórios clínicos resultou em um valor mais elevado do cloreto sérico, portanto em valor mais baixo para o hiato aniônico sérico médio (média de 6 a 8 mEq/l).

O aumento do hiato aniônico sérico resulta habitualmente da retenção de ânions não medidos no sangue, embora raramente uma diminuição na concentração de cátions não medidos também possa constituir a causa. A redução do hiato aniônico pode ser devida a diminuição na concentração de ânions não medidos (principalmente cargas negativas na albumina) ou aumento dos cátions não medidos. Uma importante causa deste último consiste na produção excessiva de proteínas catiônicas observada em alguns casos de mieloma.

O diagnóstico diferencial da acidose metabólica é facilitado pelo exame do hiato aniônico sérico. Em certas formas de acidose metabólica (p. ex., acidose láctica, cetoacidose), o H^+ é infundido na circulação com um ânion não Cl^- , como lactato ou β -hidroxibutirato (ver o Quadro 5.2). O aumento no hiato aniônico reflete o aumento na concentração de lactato ou de

β -hidroxibutirato. Por outro lado, em pacientes nos quais ocorre perda de HCO_3^- do corpo (p. ex., diarreia do intestino delgado, ATR proximal), o hiato aniônico sérico permanece estável, visto que a queda na concentração plasmática de HCO_3^- é acompanhada de uma elevação equivalente do Cl^- sérico. A acidose metabólica associada a um hiato aniônico elevado é denominada acidose metabólica com hiato aniônico elevado ou alto. A acidose metabólica associada a um hiato aniônico normal chama-se acidose metabólica hiperclorêmica.

A. Hiato aniônico elevado

Os distúrbios que produzem acidose metabólica com hiato aniônico elevado são apresentados no Quadro 5.2, consistindo em insuficiência renal, cetoacidose diabética ou alcoólica, acidose láctica, intoxicações por salicilatos, por metanol ou etilenoglicol.

Pode-se observar acidose metabólica com hiato aniônico elevado nas insuficiências renal aguda ou crônica. Na insuficiência renal crônica, a acidose é, em geral, de grau leve a moderado, com concentrações plasmáticas de bicarbonato que variam de 12 a 22 mEq/ℓ. Valores < 12 mEq/ℓ devem levantar a suspeita de superposição de outros distúrbios acidobásicos. Os estudos epidemiológicos realizados indicaram que a

acidose pode ser detectada pela primeira vez quando a taxa de filtração glomerular (TFG) cai < 20 a 30 mL/min do normal. Por conseguinte, a presença de acidose metabólica com níveis mais altos de TFG deve alertar o médico quanto à possibilidade de outros distúrbios tubulares renais, como hipoaldosteronismo hiporreninêmico (ATR tipo IV), que podem causar acidose metabólica sem hiato aniônico. A acidose metabólica da doença renal crônica continua sendo a causa mais comum da acidose metabólica crônica, isto é, acidose metabólica que perdura por mais de vários dias ou semanas. Embora a doença renal crônica seja frequentemente considerada um paradigma da acidose metabólica com hiato aniônico elevado, vários estudos indicaram que esses pacientes podem manifestar ampla variedade de níveis de hiato aniônico.

A acidose metabólica é também frequente na insuficiência renal aguda oligúrica. A gravidade da acidose metabólica na insuficiência renal aguda depende do nível da função renal residual, da duração da insuficiência renal e do estado catabólico do paciente. Por conseguinte, a acidose grave é mais grave em pacientes catabólicos com função renal residual mínima, presente há vários dias.

A cetoacidose devido ao diabetes ou à intoxicação por álcool constitui uma das causas mais comuns da acidose metabólica aguda, isto é, acidose metabólica de poucas horas a dias

Quadro 5.2 Causas da acidose metabólica com hiato aniônico elevado

Distúrbio	Ânions ¹	Indícios diagnósticos	Comentários
Insuficiência renal ²	Vários ânions orgânicos e inorgânicos	TFG < 30 mL/min	Menor produção renal de bicarbonato, mais do que uma carga de H^+ excessiva
Acidose láctica	Lactato	Evidências de hipotensão e hipoperfusão tecidual; lactato sérico > 5 mEq/ℓ	Causa mais comum da acidose metabólica grave
Cetoacidose diabética	Acetoacetato; β -hidroxibutirato	Reação positiva do nitroprussiato; nível elevado de glicemia	A reação do nitroprussiato pode ser positiva ou negativa com acidose láctica coexistente
Cetoacidose alcoólica	Acetoacetato; β -hidroxibutirato	Reação positiva do nitroprussiato; hipoglicemia, hiato osmolal	A reação do nitroprussiato pode ser positiva ou negativa
Intoxicação por salicilato	Acetoacetato; β -hidroxibutirato	Alcalose respiratória coexistente; prolongamento do tempo de protrombina	
Intoxicação por metanol	Formato	Hiato osmolal; papilite óptica	O hiato osmolal poderá estar ausente se o metanol for totalmente metabolizado
Intoxicação por etilenoglicol	Glicolato; oxalato	Insuficiência renal; cristais de oxalato na urina	O hiato osmolal poderá estar ausente se o etilenoglicol for totalmente metabolizado

¹O aumento nas concentrações sanguíneas de ânions não- Cl^- eleva o hiato aniônico.

²Na insuficiência renal, a concentração sanguínea de HCO_3^- diminui devido à menor produção renal de HCO_3^- novo. Nos outros casos de acidose metabólica com hiato aniônico elevado, a concentração sanguínea de HCO_3^- diminui devido ao excessivo influxo de H^+ no sangue. O mecanismo do aumento do hiato aniônico na insuficiência renal também difere das outras causas de acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Na insuficiência renal, especificamente, a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) impede a excreção de vários ânions orgânicos e inorgânicos, enquanto nas doenças remanescentes/intoxicações listadas no quadro a carga excessiva de ânions orgânicos que acompanha o influxo de H^+ no sangue eleva o hiato aniônico.

de duração. A cetoacidose diabética pode ser detectada por um aumento nas concentrações urinárias e/ou sanguíneas de cetoácidos. A reação do nitroprussiato detecta o acetoacetato, sendo positiva na maioria dos casos de cetoacidose diabética. Entretanto, se a cetoacidose diabética for complicada por acidose láctica ou houver cetoacidose alcoólica, a reação poderá ser fracamente positiva ou mesmo negativa, refletindo o predomínio do β -hidroxibutirato sobre o acetoacetato nos líquidos corporais. Por conseguinte, a obtenção de uma reação do nitroprussiato negativa não exclui a possibilidade de cetoacidose. A maioria dos casos de cetoacidose diabética está associada a hiperglicemia pronunciada. Em contrapartida, a cetoacidose alcoólica é frequentemente caracterizada por um nível de glicemia normal ou baixo, refletindo a menor liberação da glicose do fígado. Outro indício da presença de cetoacidose alcoólica é a elevação do hiato osmolal sérico (ver adiante). Conforme assinalado na insuficiência renal crônica, foi constatado que os pacientes com cetoacidose podem apresentar ampla variedade de níveis de hiato aniônico. Entretanto, os pacientes com valores mais elevados de hiato aniônico sérico apresentam habitualmente depleção de volume, refletindo menor capacidade dos rins de excretar os corpos cetônicos.

A acidose láctica — outra causa comum da acidose metabólica aguda e, possivelmente, a causa mais frequente da acidose metabólica grave — é indicada por um pH sanguíneo $< 7,1$ e concentração plasmática de bicarbonato < 8 a 10 mEq/l. Com efeito, a cetoacidose e a acidose láctica em conjunto são responsáveis por mais de 90% dos casos de acidose metabólica em que o hiato aniônico é > 30 mEq/l. A acidose láctica do tipo A associada a hipoxia tecidual constitui o tipo mais frequente e pode ser facilmente suspeitada pela presença de hipotensão e redução da perfusão tecidual. O diagnóstico de acidose láctica é confirmado por uma concentração sérica de lactato superior a 5 mEq/l.

A intoxicação por salicilatos pode causar tanto acidose metabólica quanto alcalose respiratória. Por conseguinte, uma acidose metabólica com hiato aniônico elevado em associação com alcalose respiratória pode indicar esse distúrbio. Os cetoácidos acumulam-se, podendo ser detectados com a reação do nitroprussiato. Embora esse distúrbio acidobásico seja frequentemente encontrado em adultos jovens que tentam cometer suicídio, estudos recentes verificaram a sua presença em adultos que tomam salicilatos para o tratamento de doenças reumáticas. Outro indício da sua presença consiste no prolongamento do tempo de protrombina. O tratamento é constituído por diurese forçada, para aumentar a excreção urinária dos salicilatos, e hemodiálise. Este último procedimento é indicado quando os níveis séricos de salicilatos estão extremamente altos ou o paciente apresenta anormalidades pronunciadas do sistema nervoso central (SNC).

O metanol (álcool metílico) e o etilenoglicol (anticongelante) constituem causas raras, porém graves, da acidose metabólica. Como ambos os distúrbios podem ser rapidamente letais, é fundamental identificar sua presença. Ambas as substâncias são de baixo peso molecular, podendo aumentar a osmolalidade sérica. Por conseguinte, a determinação da osmolalidade sérica e a comparação deste valor com a estimativa da osmolalidade sérica derivada das substâncias habituais e osmoticamente ativas

no sangue podem ser de grande valor. Em termos quantitativos, os componentes mais importantes que contribuem para a osmolalidade sérica são o sódio (e seus ânions cloreto e bicarbonato), a glicose e a ureia. A osmolalidade sérica pode ser rapidamente estimada com o uso da seguinte fórmula: $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glicose}]/18 + [\text{ureia}]/2,8$, em que [glicose] e [ureia]/6 são expressas em mg/dl. Um hiato osmolal (definido como a diferença entre a osmolalidade sérica medida e a estimada) superior a 10 mOsm/kg indica a presença de partículas adicionais osmoticamente ativas no soro.

A cetoacidose alcoólica constitui a causa mais comum da acidose metabólica com hiato aniônico elevado associada a um aumento do hiato osmolal, porém a intoxicação pelo metanol e por etilenoglicol são outras causas importantes. Ligeiro aumento do hiato osmolal de cerca de 10 mOsm/kg H_2O na acidose láctica ou na insuficiência renal crônica foi observado, podendo confundir o diagnóstico em alguns casos. Se o metanol e o etilenoglicol forem totalmente metabolizados em seus subprodutos tóxicos — os ácidos fórmico e glicólico, respectivamente —, poderão ser detectados pouco ou nenhum aumento no hiato osmolal. Outros indícios para o diagnóstico desses distúrbios consistem na papilite óptica na intoxicação por metanol e insuficiência renal com cristais de oxalato na urina de pacientes com intoxicação por etilenoglicol. O tratamento da intoxicação por metanol e etilenoglicol consiste na infusão de álcool etílico para retardar o seu metabolismo e/ou hemodiálise, muito eficaz para remover estas substâncias do corpo.

Em resumo, o rápido diagnóstico da causa da acidose metabólica com hiato aniônico elevado pode ser facilitado pela determinação dos níveis séricos de creatinina, cetonas urinárias e sanguíneas, osmolalidade sérica, níveis séricos de sódio, glicose e ureia, necessários para o cálculo do hiato osmolal sérico, bem como os níveis séricos de salicilatos. Se for constatado um hiato osmolal elevado, será indicada a determinação dos níveis de metanol, etilenoglicol e álcool para detectar uma dessas intoxicações.

B. Hiato aniônico normal (hiperclorêmico)

Como mostra o Quadro 5.3, os distúrbios que causam acidose metabólica com hiato aniônico normal são frequentemente subdivididos naqueles em que a concentração sérica de potássio está baixa e naqueles em que a concentração sérica de potássio se encontra normal ou elevada, facilitando o diagnóstico da causa subjacente. Alternativamente, os distúrbios que causam acidose com hiato aniônico normal podem ser classificados com base no órgão predominante envolvido na sua patogenia, conforme discutido adiante.

1. Causas gastrintestinais — A causa mais comum da acidose metabólica com hiato aniônico normal associada a hipopotassemia é a diarreia. Alguns estudos indicaram que esta situação é mais comum com a diarreia que se origina na parte distal do intestino. Outra causa da perda gastrintestinal de bicarbonato é constituída pelas fistulas intestinais ou pancreáticas, em que ocorre perda de líquidos ricos em bicarbonato do corpo. A construção de um conduto do ureter até os segmentos sigmoide ou ileal do intestino é frequentemente efetuada após a remoção da

Quadro 5.3 Causas da acidose metabólica com hiato aniônico normal

Distúrbio	Indícios diagnósticos	Comentários
Baixo nível sérico de potássio		
Diarreia	História de diarreia	Mais frequente com diarreia da parte distal do intestino
Fístulas intestinais pancreáticas	História	
Ureterossigmoidostomia, ureteroileostomia		Comum com o uso do cólon sigmoide, porém a sua presença com conduto ileal sugere obstrução
Acidose tubular renal (ATR) proximal	Aminoacidúria, glicosúria; necessidades altas de base	Pode estar associada a consequências adversas menos graves do que a ATR distal, apesar da acidemia semelhante
ATR distal	Menor excreção urinária de amônio; hiato aniônico urinário positivo; diminuição do hiato osmolar urinário	Causa retardo do crescimento em crianças
Potássio sérico normal ou elevado		
Nutrição parenteral total (NPT) (aminoácidos catiônicos)	História de administração de solução para NPT	Incomum com soluções balanceadas
Hipoaldosteronismo hiporreninêmico	História de diabetes; pH urinário < 5,5	Frequente em diabéticos
Resistência à aldosterona	pH urinário > 5,5; níveis séricos normais de aldosterona	Ocorre em pacientes com anemia falciforme, uropatia obstrutiva, nefrite intersticial
Síndrome de Gordon	Hipercalcúria	Mutações em WNK1, WNK4
Insuficiência suprarrenal	Perda de sal e hipotensão	Acidose metabólica detectada em pacientes com depleção de volume

bexiga em pacientes com câncer de bexiga. O primeiro procedimento é regularmente acompanhado de desenvolvimento de acidose metabólica hipopotassêmica, ao passo que, no último procedimento, esse distúrbio indica habitualmente obstrução do conduto ileal.

A administração de soluções contendo aminoácidos metabolizados no fígado, produzindo ácido clorídrico (arginina, lisina) ou ácido sulfúrico (cisteína, metionina), também pode produzir acidose com hiato aniônico normal por hiperpotassemia. Nesse aspecto, a administração de soluções para nutrição parenteral total que incluem aminoácidos catiônicos ou contendo enxofre provoca acidose metabólica. A adição de uma quantidade de ânions orgânicos, como o acetato, metabolizados em HCO_3^- , eliminou ou reduziu a gravidade desse problema.

2. Causas renais — (A) ACIDOSE TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO 2) — A ATR proximal (Quadro 5.4) decorre do comprometimento da reabsorção do HCO_3 filtrado, resultando em perda urinária de bicarbonato, processo que pode decorrer de uma disfunção seletiva de proteínas presentes no túbulo proximal, essenciais à absorção do bicarbonato, como o cotransportador de Na-HCO_3 (kNBC1), atividade deficiente da anidrase carbônica citoplasmática (ACII) ou anormalidades metabólicas que alteram a produção do trifosfato de adenosina (ATP) celular. As causas da ATR proximal são genéticas ou adquiridas,

como mostra o Quadro 5.4. Na presença de má absorção tubular proximal generalizada, a perda de bicarbonato pode ser acompanhada de glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria e hiperuricosúria (síndrome de Fanconi).

Durante a fase de geração da ATR proximal, uma quantidade excessiva de HCO_3 é liberada no néfron distal (que é incapaz de recuperá-la), resultando em excreção renal líquida de bicarbonato. Em consequência da excreção de bicarbonato, o nível plasmático de HCO_3 diminui, resultando em acidose metabólica. A redução do nível plasmático de HCO_3 torna menor a carga filtrada de HCO_3 ($\text{TFG} \times \text{bicarbonato plasmático}$). Quando a concentração plasmática de HCO_3 cai abaixo do limiar reabsorutivo do paciente, o túbulo proximal novamente se torna capaz de recuperar a maior parte do HCO_3 luminal, não mais ocorrendo excreção excessiva de bicarbonato. Um novo estado de equilíbrio dinâmico é alcançado, embora numa concentração plasmática de HCO_3 abaixo do normal.

O limiar reabsorutivo na ATR proximal pode variar, resultando em concentração plasmática de HCO_3 no estado de equilíbrio dinâmico que varia de 15 mEq/l a 22 mEq/l. A perda urinária de bicarbonato, também acontece quando o bicarbonato é administrado aos pacientes como tratamento e eleva a concentração plasmática de HCO_3 . O pH urinário apresenta-se elevado durante a fase de geração e a fase reparadora da ATR proximal, porém é apropriadamente ácido durante o estado de equilíbrio dinâmico.

Quadro 5.4 Classificação da acidose tubular renal

	Proximal (tipo II)	Distal (tipo I)	Distal (tipo IV)	Distal (ATRDH)
Mecanismo	Absorção tubular proximal deficiente de HCO_3^-	Secreção deficiente de H^+ no duto coletor	Secreção deficiente de H^+ no duto coletor	Secreção deficiente de H^+ no duto coletor
FEHCO_3^-	↑	Normal	Normal	Normal
pH urinário	Aguda > 5,5, crônica < 5,5	> 5,5	< 5,5	> 5,5
K^+ sérico	↓	↓	↑	↑
Excreção de Ca^{2+}	↑	↑	Normal	Normal ou ↑

ATRDH, acidose tubular renal distal hiperpotassêmica; FEHCO_3^- , fração de excreção de HCO_3^- .

A ATR proximal é diagnosticada pela medição da excreção fracionada de HCO_3^- (FEHCO_3^-), quando a concentração plasmática de HCO_3^- foi normalizada utilizando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{HCO}_3^- (\text{urina}) \times \text{creatinina (plasma)} \times 100\%}{\text{HCO}_3^- (\text{plasma}) \times \text{creatinina (urina)}}$$

Um valor superior a 20% é diagnóstico de ATR proximal. No entanto, o defeito na absorção tubular proximal de bicarbonato pode ser leve. Neste caso, a FEHCO_3^- será inferior a 20%. Como os segmentos dos néfrons distais ao túbulo proximal absorvem normalmente cerca de 20% da carga filtrada de HCO_3^- , a obtenção de uma FEHCO_3^- abaixo de 20% não implica necessariamente o tubo proximal como local de absorção deficiente de HCO_3^- . A hipopotassemia é proeminente na ATR proximal, embora seja frequentemente menos grave do que na ATR distal. As perdas urinárias de K^+ estão associadas, em grande parte, às de HCO_3^- e Na^+ , sendo por conseguinte, mais graves durante a geração e o tratamento da ATR proximal.

(B) ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL — A ATR distal tem sido tradicionalmente dividida em dois tipos: o tipo I (hipopotassêmico) e tipo IV (hiperpotassêmico) (Quadro 5.4). Em ambas ocorrem diminuição da secreção efetiva de H^+ no duto coletor e consequente redução na excreção de ácido titulável ($\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$), bem como excreção de NH_4^+ , resultando em menor produção de bicarbonato renal novo. O transporte efetivo deficiente de prótons pode ser devido (1) ao comprometimento da secreção de hidrogênio em virtude de disfunção de uma das subunidades da H^+ -ATPase e, possivelmente, da H^+ - K^+ -ATPase (Fig. 5.1), (2) ao maior efluxo luminal de H^+ para as células por aumento na permeabilidade celular apical (que ocorre com exposição à anfotericina B) ou (3) ao comprometimento da secreção de hidrogênio em decorrência de um gradiente elétrico menos favorável em consequência da função anormal da aldosterona, menor absorção de sódio através do ENaC (canal de sódio) ou maior entrada de cloreto (*shunt* do cloreto).

A ATR tipo I pode resultar de doenças genéticas que afetam os transportadores que atuam na secreção de prótons no duto coletor, ou de doenças que provocam lesão do duto coletor. As causas genéticas foram atribuídas a mutações na H^+ -ATPase apical e no transportador de Cl-HCO_3^- basolateral, AE1 e anidrase

carbônica II, expressa nas células intercaladas do duto coletor. Embora muitos aspectos sejam compartilhados por esses distúrbios, o fenótipo clínico difere ligeiramente, dependendo do transportador afetado. Assim, os pacientes com mutações em AE1 algumas vezes apresentam anormalidades eritrocitárias. A ATR tipo I devido a mutações do AE1 é de caráter autossômico dominante ou autossômico negativo. Alguns pacientes com mutações em subunidades específicas da H^+ -ATPase exibem surdez sensorineuronal concomitante, visto que a bomba de prótons está expressa na orelha interna. Os pacientes com mutações da anidrase carbônica II podem apresentar ATR proximal e distal combinadas, bem como anormalidades ósseas.

Muitos pacientes com ATR distal além da acidose metabólica apresentam hipercalcúria, nefrocalcinose e hipopotassemia. Em alguns pacientes, pode-se detectar também doença óssea com osteomalácia.

Embora a hipercalcúria seja frequentemente atribuída à acidose metabólica e ao tamponamento do H^+ pelo osso, essa explicação é provavelmente incompleta, visto que muitos pacientes com ATR tipo IV ou pacientes com causas extrarrenais de acidose metabólica não apresentam hipercalcúria. A hipopotassemia tem sido atribuída mais ao comprometimento da H^+ - K^+ -ATPase do duto coletor do que ao comprometimento da função da H^+ -ATPase vacuolar. Mas, essa explicação pode não ser correta, uma vez que pacientes com ATR distal devido a defeitos genéticos na H^+ -ATPase vacuolar também possuem hipopotassemia. Uma explicação alternativa é a de que a perda de Na^+ resulta em depleção de volume e aumento da secreção de aldosterona com aumento subsequente na secreção de K^+ no duto coletor e excreção renal de K^+ . Como esses distúrbios frequentemente aparecem na infância, e a acidose metabólica afeta o metabolismo do osso, crescimento deficiente pode estar presente.

Os distúrbios adquiridos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite intersticial e síndrome de Sjögren, podem causar lesão do duto coletor e produzir ATR tipo I. Em alguns pacientes com LES, a coloração imunoistoquímica documentou uma diminuição das bombas de H^+ -ATPase no duto coletor.

Os pacientes com ATR distal são frequentemente reconhecidos pela documentação de um pH urinário elevado (> 5,5) na presença de acidose metabólica com hiato aniônico normal, na ausência de diarreia (ver adiante). Estudos mais sofisticados da secreção de prótons no duto coletor, como uma

diferença de PCO_2 urinária menos sanguínea após a infusão de bicarbonato ou acidificação da urina com administração de sulfato de sódio, podem ser úteis para estabelecer o mecanismo preciso da doença; entretanto, não são frequentemente necessários na prática clínica.

C. Acidose tubular renal distal hiperpotassêmica

A hiperpotassemia associada à ATR distal foi reconhecida pela primeira vez em pacientes com hipoaldosteronismo hiporreninêmico, tendo sido designada como ATR tipo IV para distinguir a síndrome da ATR tipos I, II e III associados a hipopotassemia. Subsequentemente, foram identificadas outras causas da ATR distal associada a hiperpotassemia, em que o mecanismo patogênico não consistiu em baixa concentração sérica de aldosterona. O termo ATR tipo IV é usado para referir-se a pacientes com ATR distal hiperpotassêmica devido a uma anormalidade do eixo renina-aldosterona, resultando em deficiência de aldosterona ou resistência à aldosterona (pseudo-hipoaldosteronismo). É importante assinalar que esses pacientes são capazes de acidificar apropriadamente a urina. Nos pacientes com ATR distal e hiperpotassemia, em que a aldosterona não desempenha nenhum papel (Quadro 5.4), estabelece-se o diagnóstico de ATR distal hiperpotassêmica (ATRDH). Esses pacientes são incapazes de acidificar apropriadamente a urina.

As causas da ATR tipo IV estão relacionadas no Quadro 5.5. É importante perceber que nem todos os pacientes com ATR tipo IV apresentam hipoaldosteronismo hiporreninêmico. Dependendo da causa, os pacientes com ATR tipo IV podem exibir níveis elevados de aldosterona e renina, como, por exemplo, em síndromes genéticas ou adquiridas resultando em resistência

à aldosterona (Quadro 5.5). Além disso, alguns pacientes com ATR tipo IV apresentam níveis elevados de renina e baixos níveis de aldosterona [inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), anormalidades suprarrenais, uso de heparina].

Como mostra o Quadro 5.6, os pacientes com ATRDH são ainda subdivididos, com base na patogenia do distúrbio, em pacientes com doenças genéticas ou adquiridas que diminuem a atividade do ENaC, e naqueles com uma doença genética, denominada síndrome de Gordon, também conhecida como defeito de *shunt* do cloreto. A causa adquirida de diminuição da atividade do ENaC é o tratamento com amilorida, pentamidina, trimetoprima ou triantereno, que se ligam ao ENaC e bloqueiam a absorção de sódio através do ENaC. Os pacientes com a síndrome de Gordon apresentam hipercaliúria e hipertensão, diferenciando-os clinicamente daqueles com ATRDH devido a menor atividade do ENaC. Recentemente, foi demonstrado que a síndrome de Gordon é causada por mutações nas quinases WNK1 e WNK4.

Diagnóstico — Frequentemente, o diagnóstico da causa da acidose metabólica com hiato aniônico normal pode ser estabelecido com base nas informações clínicas e nos exames laboratoriais de rotina. Entretanto, como os defeitos na acidificação renal são frequentemente causas proeminentes, a determinação ou as estimativas da excreção urinária de NH_4^+ podem ser úteis. Em geral, nos pacientes com acidose metabólica extrarrenal, a excreção urinária de NH_4^+ está aumentada em várias vezes. A impossibilidade de detectar um aumento apropriado na excreção urinária de NH_4^+ implica os rins como causa da acidose metabólica. A concentração urinária de NH_4^+ pode ser estimada pelo cálculo do hiato aniônico ou osmolal urinário. O primeiro é calculado a partir do $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-])$ em uma urina com $\text{pH} < 6,5$, desprovida de ânions não reabsorvíveis, como as cetonas. No paciente com acidemia, o hiato aniônico urinário deve ser negativo (cerca de -30 mEq/l). Um hiato aniônico urinário positivo indica baixa concentração

Quadro 5.5 Causas da acidose tubular renal tipo IV

- I. Características: níveis elevados de renina/aldosterona e pressão arterial baixa-normal
Causas: espironolactona
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo Ib (autossômico dominante)
- II. Características: níveis baixos de renina/baixos-normais de aldosterona e pressão arterial baixa-normal
Causas: hipoaldosteronismo hiporreninêmico congênito
Hipoaldosteronismo hiporreninêmico adquirido: nefropatia diabética, nefrite intersticial, mieloma múltiplo, amiloidose renal, β -bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroides; ciclosporina A, mitomicina C
- III. Características: níveis elevados de renina/baixos-normais de aldosterona e pressão arterial baixa-normal
Causas: inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor AT_1
Deficiência da aldosterona sintase: congênita: deficiência de corticosterona 18-hidroxilase/18-metiloxidase; adquirida: heparina, clorbutol. Hipoplasia suprarrenal congênita (mutação DAX-1)
Hiperplasia suprarrenal congênita: deficiência de colesterol desmolase, deficiência de 3β -hidroxiesteroide desidrogenase, deficiência de 21-hidroxilase
Adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatia
Insuficiência suprarrenal adquirida: infecciosa, autoimune, sarcoidose, amiloidose, mitotano, aminoglutetimida, torilostano, cetoconazol

Quadro 5.6 Causas da acidose tubular renal distal hiperpotassêmica (ATRDH)

- I. Mecanismo: diminuição do transporte de Na^+ através do canal epitelial de sódio (ENaC)
Características: pressão arterial baixa-normal associada a níveis elevados de renina/aldosterona
Causas: amilorida, pentamidina, trimetoprima, triantereno
Obstrução do trato urinário (associada à diminuição da atividade da $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$)
Anemia falciforme
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo Ib (autossômico recessivo; subunidades α , β ou γ)
Depleção de volume (diminuição da concentração de Na^+ no duto coletor)
- II. Mecanismo: maior absorção de NaCl através do cotransportador de NaCl sensível aos diuréticos tiazídicos, secundária a mutações em WNK1 ou WNK4
Características: hipertensão e hipercaliúria associadas a níveis suprimidos de renina e níveis baixos-normais de aldosterona
Causa: síndrome de Gordon (pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou defeito de *shunt* de Cl^-)

de NH_4^+ . Em pacientes com maior excreção de ânions não medidos, como cetonas ou hipurato, o hiato aniônico urinário pode ser positivo apesar das grandes quantidades de NH_4^+ na urina. Nesses casos raros, o hiato osmolal urinário pode ser calculado por meio da osmolalidade medida – $(2[\text{Na}^+ + \text{K}^+] + [\text{ureia}]/6 + [\text{glicose}]/18)$, onde a [ureia] e a [glicose] são medidas em mg/dL. Um hiato osmolal urinário apropriado em um paciente com acidemia é superior a 150 a 200 mOsm/kg de H_2O (a concentração de NH_4^+ corresponde à metade desse valor), ao passo que, nos pacientes com menor concentração urinária de NH_4^+ , como na insuficiência renal ou ATR distal, o hiato osmolal é habitualmente inferior a 50 a 100 mOsm/kg de H_2O .

A medição do pH urinário em pacientes que apresentam acidose metabólica com hiato aniônico normal pode complementar a estimativa da excreção urinária de amônio para a maior caracterização da acidose metabólica em decorrência de defeitos na acidificação renal. Para a medição ideal do pH e amônio urinários, deve-se obter uma amostra de urina sob óleo (para evitar a perda de CO_2) quando o paciente está com acidemia. Se o pH urinário for $< 5,5$, administra-se bicarbonato até a urina se tornar alcalina ou até a normalização do nível sérico de bicarbonato. O desenvolvimento de uma urina alcalina (pH $> 6,5$) antes da normalização do bicarbonato sérico indica ATR proximal (absorção deficiente de bicarbonato nos túbulos proximais). Se o pH urinário estiver elevado ($> 6,0$) e permanecer relativamente constante a despeito da administração de bicarbonato, isso significará a possível presença de ATR distal. É necessário ser cauteloso no estabelecimento de um diagnóstico de ATR distal, sem excluir em primeiro lugar a ocorrência de diarreia como causa da acidose sem hiato aniônico aumentado e pH urinário elevado. É importante assinalar que a hipopotassemia devido à ocorrência de diarreia pode resultar em elevação inapropriada do pH urinário, que se deve a uma diminuição da secreção de H^+ no duto coletor (ATR distal), resultando, no entanto, do fato de a hipopotassemia representar um poderoso estímulo à produção renal de NH_3 . O excesso de NH_3 na urina liga-se ao H^+ secretado com a consequente elevação do pH urinário a despeito da secreção tubular normal de H^+ . Quando a hipopotassemia é tratada, a produção de NH_3 pelo rim diminui, com redução apropriada do pH urinário. Em contrapartida, na ATR distal tipo I, a correção da hipopotassemia não tem nenhum efeito sobre o pH urinário.

A classificação da acidose metabólica em formas com hiato aniônico elevado e hiato aniônico normal é extremamente útil para definir a causa da acidose. A queda recíproca no nível sérico de bicarbonato, denominada (delta) ΔHCO_3^- , e a elevação do hiato aniônico, chamado Δ hiato aniônico também são úteis na identificação de formas mistas de acidose metabólica. Foi sugerido que existe uma relação 1:1 estrita entre a elevação do hiato aniônico sérico e a queda da concentração sérica de bicarbonato em pacientes que têm acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Entretanto, a razão entre o Δ hiato aniônico e a ΔHCO_3^- pode variar entre 1 e 2, podendo ser diversa com diferentes distúrbios acidobásicos. Assim, na acidose láctica, a elevação do hiato aniônico sérico ultrapassa a queda da concentração de bicarbonato, refletindo, em parte, diferenças no volume de distribuição dos íons H^+ e lactato (o H^+ é tamponado nos compartimentos intracelular e extracelular enquanto o ânion lactato fica confinado ao espaço extracelular. Em contrapartida, a razão entre Δ hiato aniônico e ΔHCO_3^- na

cetoacidose diabética é cerca de 1:1. Todavia, independentemente da natureza precisa da relação entre ΔHCO_3^- e o Δ hiato aniônico, a soma do valor para o Δ hiato aniônico e a concentração sanguínea prevalente HCO_3^- possibilita uma aproximação do valor basal da concentração sanguínea de HCO_3^- existente antes do desenvolvimento da acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Esse conceito é importante tanto para distinguir entre a acidose metabólica com hiato aniônico elevado e a acidose metabólica mista com hiato aniônico elevado e normal quanto para detectar a presença concomitante de acidose metabólica com hiato aniônico elevado e alcalose metabólica.

► Achados clínicos

Os achados clínicos associados à acidose metabólica são relativamente limitados e basicamente relacionados à causa subjacente. Pode-se observar a ocorrência de hiperventilação, refletindo a resposta respiratória à acidose metabólica. Quando a acidose metabólica atinge graus intensos, uma disfunção orgânica pode tornar-se aparente, como o comprometimento do débito cardíaco e a hipotensão. Na acidose metabólica crônica, podem ocorrer doença óssea e debilidade muscular, produzindo anormalidades clínicas.

A natureza dos efeitos adversos da acidose metabólica depende tanto da duração da acidose metabólica quanto de sua gravidade. É valioso considerar separadamente os efeitos da acidose metabólica aguda e os da crônica.

A. Efeitos adversos da acidose metabólica aguda

Os efeitos adversos da acidose metabólica aguda consistem em diminuição do débito cardíaco e hipotensão, comprometimento do controle da glicose, diminuição da perfusão tecidual, redução do aporte de oxigênio e indução de um estado inflamatório. Existe uma relação direta entre a gravidade da acidemia e o aparecimento dessas alterações, em que a maioria surge quando o pH sanguíneo fica inferior a 7,1 a 7,2. Embora não haja provas definitivas, existe uma correlação entre a gravidade da acidemia e a mortalidade, aumentando com valores mais baixos do pH sanguíneo. Esses achados possuem efeito importante na abordagem do tratamento instituído pela maioria dos médicos (ver adiante).

B. Efeitos adversos da acidose metabólica crônica

Os efeitos da acidose metabólica crônica são claramente diferentes daqueles da acidose metabólica aguda. Foi constatado que a acidose metabólica crônica compromete o metabolismo ósseo, contribuindo para a gênese da osteomalácia e/ou osteíte fibrosa, podendo também desempenhar um papel na gênese da osteoporose. O consumo muscular foi demonstrado em estudos tanto experimentais quanto clínicos da acidose metabólica crônica e melhora com a correção da acidose. De forma semelhante, a acidose metabólica crônica pode contribuir para a gênese da hipoalbuminemia. A resistência à insulina devido ao comprometimento da ligação do agonista pode contribuir para a tolerância anormal à glicose. Em estudos experimentais realizados com animais, a acidose metabólica pôde exacerbar a doença renal, porém esse aspecto ainda não foi demonstrado em seres

humanos. A doença cardíaca tão proeminente na acidose metabólica aguda não foi constatada na acidose metabólica crônica, embora a taxa de mortalidade dos pacientes submetidos a diálise seja aumentada na presença de acidose. É interessante assinalar que muitas dessas anormalidades podem ser observadas mesmo na presença de acidose metabólica leve, um achado que possui importantes implicações para o tratamento.

▶ Tratamento

O tratamento da acidose metabólica aguda continua sendo uma das questões mais controversas em medicina clínica. Embora se tenha constatado que a acidemia grave (pH sanguíneo < 7,1 a 7,2) possui efeitos adversos importantes sobre as funções orgânicas, a administração de base para elevar o pH sanguíneo não demonstrou melhorar o desfecho da acidose láctica ou da cetoacidose, os dois distúrbios nos quais tal problema foi examinado. Além disso, em alguns estudos, quando se administrou bicarbonato, foi constatada uma redução do débito cardíaco em pacientes com acidose láctica, tendo sido observada a ocorrência de exacerbação do edema cerebral em crianças com cetoacidose diabética. Os benefícios e possíveis efeitos adversos do tratamento da acidose metabólica com hiato aniônico normal não foram examinados de modo prospectivo. Esses efeitos adversos da administração de bicarbonato foram atribuídos, em parte, a uma redução do pH intracelular induzida pelo bicarbonato, elevação do sódio celular e queda do cálcio ionizado. Atualmente, recomendamos a administração de bicarbonato, quando o pH sanguíneo é inferior a 7,1, na forma de infusão constante, e não como injeção direta. Pode-se indicar uma infusão de cálcio se houver declínio do cálcio ionizado. Além disso, temos como alvo um pH sanguíneo de cerca de 7,2, porém sem ultrapassar esse valor inicialmente. Recomendamos também considerar o uso de bases alternativas, como tris (hidroximetil) aminometano (THAM), ou a administração de terapia de reposição renal contínua.

O tratamento da acidose metabólica crônica é menos controverso, visto que os efeitos colaterais são menos graves. Como a acidose metabólica mesmo leve pode contribuir para anormalidades do metabolismo do osso e músculo, recomendamos uma normalização completa do equilíbrio acidobásico, o que pode ser obtido com a administração de bicarbonato oral ou de outras bases metabolizadas para produzir bicarbonato, como a solução de Shohl (citrato de sódio). Esta última é preferida, uma vez que o bicarbonato oral pode produzir gases que não são bem tolerados pelos pacientes. As possíveis consequências da administração de bases consistem na potencialização da calcificação vascular, bem como no excesso de volume e exacerbação da hipertensão (devido ao sódio acompanhante).

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS RESPIRATÓRIOS

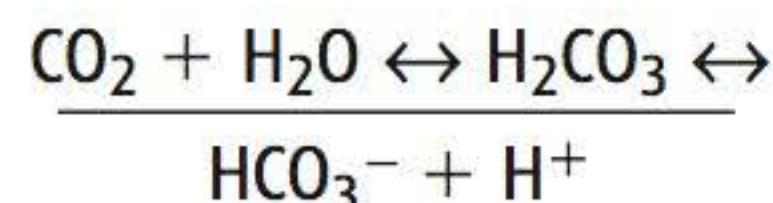
Gregg Y. Lipschik, MD, e Jeanne P. Macrae, MD

Os distúrbios acidobásicos respiratórios — alcalose respiratória e acidose respiratória — são comumente observados em unidades de tratamento intensivo e nos serviços de emergência, bem como na prática geral. Ambas são causadas por alterações da

ventilação alveolar que levam a uma elevação ou queda da pressão parcial de CO_2 no sangue arterial (Pco_2). Entretanto, a importância clínica desses distúrbios é muito diferente. Enquanto a alcalose respiratória raramente requer tratamento específico, a acidose respiratória acompanha algumas das apresentações mais dramáticas de doença observadas por um médico.

O CO_2 é produzido no metabolismo e eliminado pela ventilação. A concentração alveolar de CO_2 é convenientemente medida como Pco_2 , sendo esta inversamente proporcional à ventilação alveolar (V_A), de modo que qualquer fator capaz de aumentar a V_A (aumento na frequência respiratória ou volume corrente ou melhora da razão \dot{V}/\dot{Q}) causa uma redução da Pco_2 , e qualquer fator capaz de diminuir a V_A (redução da frequência respiratória ou do volume corrente ou comprometimento da razão \dot{V}/\dot{Q} , resultando em aumento do espaço morto), causa um aumento da Pco_2 .

Para compreender o diagnóstico e o tratamento dos distúrbios acidobásicos respiratórios, é necessário ter um conhecimento dos sistemas-tampões que servem para proteger o organismo contra alterações na concentração de íons hidrogênio e pH. À medida que o CO_2 penetra no sangue, combina-se com H_2O para formar ácido carbônico (H_2CO_3), que se dissocia em bicarbonato (HCO_3^-) e íons hidrogênio:



A maior parte dos íons H^+ produzidos por esta adição de CO_2 ao sangue combina-se com tampões intracelulares, como a hemoglobina, e esse tamponamento tecidual minimiza a elevação da concentração de íons hidrogênio e a queda correspondente do pH.

Nos distúrbios acidobásicos respiratórios, uma elevação ou queda primária da Pco_2 (acidose ou alcalose respiratória, respectivamente) resultam em mudança do pH, a não ser que ocorra uma alteração proporcional do HCO_3^- para compensar. A resposta inicial a uma alteração primária da Pco_2 consiste em tamponamento tecidual da alteração com movimento do HCO_3^- intracelular para o líquido extracelular ou a partir dele. Subsequentemente, a excreção renal de HCO_3^- é ajustada, e a ocorrência de alterações na concentração sérica de HCO_3^- defende ainda mais o organismo contra alterações do pH.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

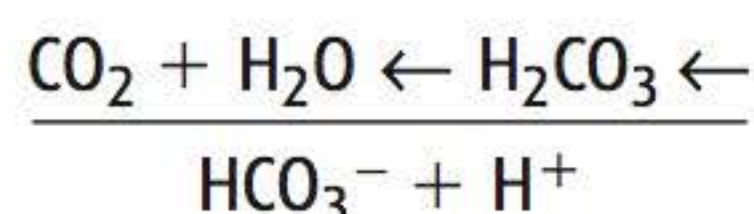
- ▶ Pco_2 baixa e pH elevado.
- ▶ Alcalose respiratória aguda: o HCO_3^- cai 2 mEq/ℓ para cada 10 mmHg de declínio na Pco_2 (em minutos).
- ▶ Alcalose respiratória crônica: o HCO_3^- cai 5 mEq/ℓ para cada 10 mmHg de queda na Pco_2 (no decorrer de vários dias). O pH pode retornar a seu valor normal!
- ▶ Se a compensação calculada for muito pequena ou muito grande, deverá existir outra anormalidade acidobásica (distúrbio misto).

► Considerações gerais

A alcalose respiratória resulta da hiperventilação produzida por uma variedade de influências. Raramente demanda tratamento específico, a não ser aquele para a condição subjacente. Com efeito, os esforços francamente agressivos para tratar a alcalose respiratória em si são frequentemente infrutíferos ou perigosos e, em certas ocasiões, provocam acidose respiratória.

► Patogenia

Na presença de hiperventilação, o CO_2 é eliminado de modo desproporcional à sua produção, o equilíbrio anteriormente descrito é desviado para a esquerda, os íons hidrogênio são utilizados, e observa-se uma elevação do pH. Essa diminuição da Pco_2 (hipocapnia) e elevação do pH constituem a alcalose respiratória.



A redução aguda da Pco_2 libera H^+ dos tampões teciduais, titulando o HCO_3^- e diminuindo a sua concentração. Por fim, a menor Pco_2 também inibe a reabsorção tubular renal e a geração de HCO_3^- , os níveis séricos caem ainda mais, e o pH retorna a seu valor normal.

► Prevenção

A única causa comum da alcalose respiratória que pode ser evitada é observada no paciente submetido a ventilação mecânica, quando os ajustes selecionados do ventilador produzem uma ventilação-minuto muito alta, o que pode ser difícil de distinguir da situação em que um paciente ventilado desenvolve alcalose respiratória devido à dispneia, dor, ansiedade ou doença subjacente (ver Tratamento mais adiante).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A alcalose respiratória crônica é, em geral, assintomática, visto que o pH sanguíneo se mostra quase normal (Quadro 5.7). Na alcalose respiratória aguda, os pacientes podem apresentar dispneia, tontura, ansiedade e parestesias acrais ou periorais. Os sintomas estão relacionados à diminuição do cálcio ionizado e redução do fluxo sanguíneo cerebral (ver adiante).

B. Achados laboratoriais

A alcalose respiratória é diagnosticada pela gasometria que revela um pH elevado, diminuição da Pco_2 e redução variável da concentração sérica de HCO_3^- . Deve ser diferenciada da acidose metabólica, em que a Pco_2 e o HCO_3^- também estão diminuídos, porém o pH se encontra baixo. O diagnóstico preciso requer o conhecimento da magnitude da compensação esperada (queda do HCO_3^-) e duração da anormalidade. Uma diminuição inicial do HCO_3^- ocorre em poucos minutos em resposta à alcalose

Quadro 5.7 Manifestações clínicas da alcalose respiratória¹

Neuromusculares

Relacionadas com vasoespasmos cerebrais e diminuição da perfusão

Tontura
Confusão
Síncope

Relacionadas com a diminuição do cálcio ionizado ou a disponibilidade diminuída de cálcio

Convulsões (ou diminuição do limiar convulsivo)
Parestesias
Cãibras musculares, tétano

Cardiovasculares

Taquicardia
Arritmias ventriculares

Gastrointestinais

Náuseas e vômitos

Outras

Dispneia
Ansiedade
Diminuição do cálcio ionizado

¹A maioria dos sinais e sintomas é observada na alcalose respiratória aguda.

respiratória, porém a compensação renal completa para a alcalose respiratória crônica leva dias para se desenvolver. Os dados que descrevem uma compensação apropriada para as alcaloses respiratória aguda e crônica provêm de estudos de hiperventilação em voluntários sadios.

1. Alcalose respiratória aguda: o HCO_3^- cai 2 mEq/ℓ para cada 10 mmHg de queda da Pco_2 (em questão de minutos).
2. Alcalose respiratória crônica: o HCO_3^- cai 5 mEq/ℓ para cada 10 mmHg de queda da Pco_2 (no decorrer de vários dias). *O pH pode retornar a seu valor normal!*
3. Se a compensação calculada for muito pequena ou muito grande, deverá existir outra anormalidade acidobásica (distúrbio misto).

C. Estudos por exames de imagem e exames especiais

Em geral, os estudos por imagem e exames especializados não são úteis no diagnóstico e tratamento da alcalose respiratória, embora esses exames possam ser apropriados no tratamento do distúrbio subjacente.

► Diagnóstico diferencial

A maioria das condições que provocam hiperventilação e alcalose respiratória (com a exceção da ventilação mecânica) atua através da estimulação respiratória central, aumentando a ventilação-minuto e a ventilação alveolar e, conseqüentemente, reduzindo a Pco_2 . O Quadro 5.8 fornece uma lista das causas comuns.

A ansiedade e a dor constituem causas comuns da hiperventilação e alcalose respiratória; o ato de obter uma amostra para

Quadro 5.8 Causas da alcalose respiratória**Supratentoriais**

Ansiedade
Dor
Febre

Pulmonares

Hipoxia de todas as causas
Doença pulmonar ou cardíaca hipóxica
Grandes altitudes
Distúrbios pulmonares que causam alcalose respiratória com ou sem hipoxia
Condições que causam diminuição da complacência
Pneumotórax
Pneumonia
Edema pulmonar
Doença pulmonar intersticial
Distúrbios menos graves da parede torácica
Embolia pulmonar
Broncospasmo
Auto-PEEP em pacientes com ventilação mecânica

Sistema nervoso central

Meningite, encefalite
Tumores intracranianos
Acidente vascular cerebral
Traumatismo crânioencefálico

Fármacos

Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos
Progesterona
Teofilina
Catecolaminas
Tiroxina

Outras condições

Ventilação mecânica excessiva
Gravidez
Sepse (particularmente por organismos Gram-negativos)
Doença hepática
Exercício
Reversão aguda da acidose metabólica
Tireotoxicose
Abstinência de álcool
Beribéri

PEEP, pressão expiratória final positiva.

gasometria pode produzir suficiente hiperventilação para causar uma alcalose respiratória aguda. A hipoxia no paciente com doença respiratória também é muito comum e frequentemente passa despercebida como causa da alcalose respiratória.

Acredita-se que a causa da alcalose respiratória tanto na insuficiência hepática quanto na gravidez seja os níveis elevados de progesterona e estradiol. A progesterona aumenta a ventilação, uma vez que atua sobre os receptores de progesterona do sistema nervoso central, enquanto se acredita que o estradiol aumente o número desses receptores. Os maiores níveis de progesterona e estradiol constituem parte do ambiente fisiológico normal da gravidez, ao passo que, na insuficiência hepática, são causados pela incapacidade do fígado enfermo de metabolizar os hormônios livres.

O ácido acetilsalicílico, embora seja bem conhecido pelo seu efeito de produzir hiperventilação, provoca comumente um padrão acidobásico misto de alcalose respiratória e acidose metabólica. O mesmo padrão é observado na sepse por organismos Gram-negativos. A hiperventilação observada na sepse por microrganismos Gram-negativos ou mesmo na febre isoladamente é causada pelos efeitos de mediadores inflamatórios, mais proeminentemente o fator de necrose tumoral e as interleucinas.

► Complicações

A alcalose aumenta diretamente a excitabilidade neuromuscular e diminui modestamente o nível sérico de cálcio. Conforme assinalado anteriormente, esses efeitos provocam parestesias, dormência, contração muscular e, na alcalose grave, tetania. A alcalose grave e a hipocapnia podem causar tontura, confusão mental e perda da consciência devido ao vasospasmo cerebral com diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Com efeito, a produção intencional de alcalose respiratória (utilizando ventilação mecânica) e o vasospasmo cerebral subsequente constituem um tratamento a curto prazo para a pressão intracraniana elevada.

► Tratamento

A alcalose respiratória raramente constitui um problema de importância clínica. A sedação, a analgesia e os antipiréticos (para a ansiedade, dor e febre) constituem frequentemente tratamentos suficientes.

Em outros casos, é necessário tratar o problema subjacente (oxigênio para a hipoxia, hemodiálise para a intoxicação por ácido acetilsalicílico, tratamento das infecções). Em pacientes com alcalose respiratória que complica a ventilação mecânica, o simples ajuste do ventilador ou a mudança do modo de ventilação [p. ex., para a ventilação mecânica intermitente sincronizada (VMIS)] não devem ser considerados como “tratamento” adequado. Essas manobras podem produzir aparente melhora nos gases arteriais, porém à custa de um paciente com fadiga ou dispneia, cuja causa da hiperventilação continua não diagnosticada e não tratada. Embora os ajustes devam ser verificados como conduta apropriada, uma abordagem mais efetiva para o tratamento da alcalose nesse contexto consiste em pesquisar as causas subjacentes de hiperventilação e tratá-las. Tipicamente, a dor, a ansiedade ou a dispneia decorrentes de uma condição concomitante ou recente (pneumonia, edema pulmonar, broncoespasmo, secreções retidas) constituem a causa de alcalose respiratória no paciente com ventilação mecânica anteriormente estável.

► Prognóstico

O prognóstico na alcalose respiratória depende totalmente da causa subjacente; o paciente pode recuperar-se de um episódio de hiperventilação relacionada com ansiedade em questão de minutos ou permanecer cronicamente sujeito a maior impulso ventilatório devido a doença pulmonar grave, como a fibrose intersticial.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

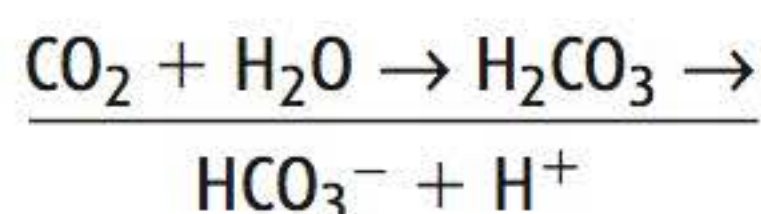
- ▶ Baixa P_{CO_2} e pH elevado.
- ▶ Acidose respiratória aguda: o HCO_3^- aumenta 1 mEq/ℓ para cada elevação de 10 mmHg na P_{CO_2} (em questão de minutos).
- ▶ Acidose respiratória crônica: o HCO_3^- aumenta 3,5 mEq/ℓ para cada elevação de 10 mmHg na P_{CO_2} (no decorrer de vários dias).
- ▶ Se a compensação calculada for muito pequena ou muito grande, deverá existir outra anormalidade acidobásica (distúrbio misto).

Considerações gerais

Diferente da alcalose respiratória, a acidose respiratória, particularmente a acidose respiratória aguda causada por doença pulmonar grave ou *overdose* de sedativos, pode produzir hipercapnia perigosa e acidose, exigindo, com frequência, tratamento urgente.

Fisiopatologia

Na hipoventilação, a eliminação de CO_2 é incapaz de acompanhar o ritmo de sua produção metabólica, o CO_2 é retido, e o equilíbrio desvia-se para a direita. Ocorre produção de íons hidrogênio em excesso, e observa-se uma queda do pH. Essa elevação na P_{CO_2} (hipercapnia) e queda do pH constituem a acidose respiratória.



A menor ventilação resulta rapidamente em aumento da P_{CO_2} , visto que a produção metabólica de CO_2 é extremamente rápida. O tamponamento tecidual produz agudamente ligeira elevação do HCO_3^- , limitando a queda do pH. Por fim, a excreção renal de ácido aumenta, a reabsorção de HCO_3^- é estimulada, os níveis séricos de HCO_3^- se tornam maiores, e o pH retorna a seu valor normal.

Dois mecanismos fisiopatológicos produzem hipercapnia e acidose respiratória: grave desequilíbrio da razão ventilação-perfusão (\dot{V}/\dot{Q}) do espaço morto (\dot{V}/\dot{Q} alta) e hipoventilação alveolar. Neste caso também, como a P_{CO_2} é inversamente proporcional à V_A , qualquer processo capaz de diminuir a V_A (hipoventilação alveolar ou desequilíbrio da razão \dot{V}/\dot{Q}) causa uma elevação da P_{CO_2} .

Em pacientes com doença respiratória crônica e hipercapnia, o excesso de oxigênio suplementar pode causar hipoventilação e desequilíbrio \dot{V}/\dot{Q} (através da liberação de vasoconstrição hipóxica), provocando hipercapnia mais grave e acidose respiratória (ver Prevenção e Diagnóstico diferencial adiante).

Prevenção

Entre as causas da acidose respiratória, poucas podem ser evitadas. Uma exceção (ver Patogenia anteriormente e Diagnóstico diferencial adiante) é a acidose respiratória aguda iatrogênica, que pode resultar da administração excessiva de oxigênio em pacientes com doença respiratória crônica grave, adaptados à hipercapnia e dependentes da hipoxia para estimular a ventilação. Nesses pacientes, o oxigênio deve ser administrado por fluxo lento (cânula nasal) ou dose-controlada (máscara de Venturi) para fornecer a FiO_2 mínima necessária a fim de corrigir a hipoxemia.

Além disso, é preciso ter extremo cuidado na administração de sedativos a pacientes com doença pulmonar hipercápnica subjacente.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da acidose respiratória (Quadro 5.9) dependem da velocidade com que a acidose se desenvolve (visto que uma rápida elevação da P_{CO_2} cerebral não é rapidamente compensada por um aumento de HCO_3^- cerebral) e estão relacionados a seu efeito sobre o pH cerebral. A hipercapnia diminui o pH do cérebro e provoca vasodilatação cerebral, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e elevação da pressão intracraniana, com sinais e sintomas semelhantes aos efeitos dos agentes narcóticos. Os sintomas iniciais podem consistir em visão turva, cefaleia, inquietação, tremores e *delirium*. Estes sintomas podem progredir para sonolência, letargia e coma à medida que a P_{CO_2} aumenta e o pH cai.

B. Achados laboratoriais

A acidose respiratória é diagnosticada pela análise da gasometria, que revela pH baixo, elevação da P_{CO_2} e aumento va-

Quadro 5.9 Manifestações clínicas da acidose respiratória¹

Neuromusculares (presumivelmente relacionadas com a vasodilatação cerebral e aumento do fluxo sanguíneo cerebral)

Cefaleia
Sonolência, inquietação, letargia, coma
Delirium
Cefaleia
Papiledema (raro)
Mioclonia

Cardiovasculares

Taquicardia
Arritmias ventriculares

Outras

Dispneia
Hipoxia e sintomas relacionados (à medida que o CO_2 substitui o O_2 nos alvéolos)

¹Os sinais e sintomas são mais graves na acidose respiratória aguda ou em rápido desenvolvimento.

riável da concentração sérica de HCO_3^- . A alcalose respiratória deve ser diferenciada da alcalose metabólica, em que a Pco_2 e o HCO_3^- também estão elevados, porém o pH se encontra alto. Quando não se dispõe imediatamente de uma gasometria ou se questiona a duração da acidose respiratória, o HCO_3^- sérico medido também pode ser útil. No contexto clínico apropriado, a elevação significativa da concentração sérica de HCO_3^- de gasometria arterial prévia (realizada, pelo menos, há alguns dias) fornece uma evidência indireta de acidose respiratória crônica. Conforme já assinalado, uma concentração sérica elevada de HCO_3^- também pode representar alcalose metabólica.

À semelhança da alcalose respiratória, o diagnóstico preciso exige um conhecimento da magnitude da compensação esperada (elevação do HCO_3^-) e da duração da anormalidade. Um aumento inicial do HCO_3^- ocorre devido ao tamponamento tecidual em poucos minutos em resposta à acidose respiratória, porém a compensação renal máxima para a acidose respiratória crônica leva dias para se desenvolver. Os dados que descrevem uma compensação apropriada à acidose respiratória aguda e a crônica provêm de vários estudos conduzidos em cães, seres humanos saudáveis e pacientes com doença pulmonar subjacente grave.

1. Acidose respiratória aguda: o HCO_3^- aumenta 1 mEq/ℓ para cada elevação de 10 mmHg na Pco_2 (em questão de minutos)
2. Acidose respiratória crônica: o HCO_3^- aumenta 3,5 mEq/ℓ para cada elevação de 10 mmHg na Pco_2 (no decorrer de vários dias).
3. Se a compensação calculada for muito grande ou muito pequena, deverá existir outro processo (distúrbio misto).

C. Estudos por exames de imagem e exames especiais

Os estudos por exames de imagem e os exames especializados geralmente não são úteis no diagnóstico e tratamento da acidose respiratória, embora esses exames possam ser apropriados no tratamento do distúrbio subjacente.

► Diagnóstico diferencial

As causas comuns da acidose respiratória estão relacionadas no Quadro 5.10.

A. Acidose respiratória aguda

A acidose respiratória aguda resulta mais frequentemente de intoxicação iatrogênica ou intencional de sedativo (opióceos, benzodiazepínicos), fármacos que suprimem o impulso respiratório central, causando hipoventilação alveolar, hipercapnia e acidose respiratória. As exacerbações agudas e graves de qualquer doença respiratória (p. ex., asma) também podem causar acidose respiratória aguda, condições que produzem grave desequilíbrio da razão \dot{V}/\dot{Q} e elevado trabalho respiratório, com fadiga dos músculos respiratórios, levando à hipercapnia e acidose respiratória.

Uma causa importante da acidose respiratória aguda, passível de prevenção, é a supressão do impulso hipóxico à respiração devido à administração de oxigênio a pacientes com doença respiratória crônica e hipercapnia (ver Prevenção e Patogenia anteriormente).

Quadro 5.10 Causas das acidoses respiratórias aguda e crônica

Agudas

Pulmonares

- Problemas das vias respiratórias
 - Estado asmático
 - Laringoespasma
- Problemas parenquimatosos
 - Pneumonia grave
 - Edema pulmonar grave
 - Qualquer doença pulmonar grave, aguda

Outras

- Excesso de oxigênio suplementar em pacientes com hiperapnéia crônica
- Desconexão ou falha da ventilação mecânica

Não pulmonares

Fármacos

- Anestésicos
- Sedativos (opióceos, metadona, benzodiazepínicos)
- Bloqueadores neuromusculares
- Aminoglicosídeos

Tórax instável

- Lesão da medula espinhal
- Parada cardiopulmonar

Crônicas (também podem causar acidose aguda)

Pulmonares

- Doença pulmonar obstrutiva crônica grave
- Outras doenças pulmonares crônicas graves (fibrose intersticial)

Não pulmonares

- Apnéia do sono obstrutiva
- Síndrome de hipoventilação da obesidade
- Mixedema
- Doença neuromuscular e da parede torácica
 - Infarto do tronco encefálico
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Myasthenia gravis
 - Distrofia muscular
 - Poliomielite
 - Cifoescoliose
 - Paralisia do diafragma
 - Esclerose lateral amiotrófica

B. Acidose respiratória crônica

A causa mais importante e mais comum da acidose respiratória crônica é o enfisema grave [doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)]. Nessa condição, o grave desequilíbrio \dot{V}/\dot{Q} e a fraqueza/disfunção dos músculos respiratórios provocam hipoventilação, hiperapnéia e acidose respiratória.

Outras doenças respiratórias graves (p. ex., fibrose pulmonar), neuromusculares (síndrome de Guillain-Barré) e da parede torácica (cifoescoliose) constituem causas menos comuns da acidose respiratória crônica. Essas condições caracterizam-se por grave desequilíbrio da razão \dot{V}/\dot{Q} , disfunção dos músculos respiratórios e hipoventilação, levando à hiperapnéia.

C. Acidose respiratória “aguda superposta à crônica”

Pacientes com doenças respiratórias graves, porém compensadas, e acidose respiratória crônica podem desenvolver acidose respiratória aguda quando ocorre um insulto agudo (pneumo-

Quadro 5.11 Reconhecimento, causas e terapia dos distúrbios acidobásicos respiratórios

Distúrbio acidobásico	Principal alteração do pH	Alteração da P_{CO_2}	Compensação esperada	Causas comuns	Terapia
Acidose respiratória aguda	↓	$P_{CO_2} \uparrow$	$HCO_3^- \uparrow 1/\uparrow 10$ da P_{CO_2}	Narcóticos, doença pulmonar aguda ou aguda superposta à crônica	Terapia da doença pulmonar, ventilação mecânica, antídotos específicos
Acidose respiratória crônica	↓	$P_{CO_2} \uparrow$	$HCO_3^- \uparrow 3,5/\uparrow 10$ da P_{CO_2}	Doença pulmonar crônica	Terapia da doença pulmonar
Alcalose respiratória aguda	↑	$P_{CO_2} \downarrow$	$HCO_3^- \downarrow 2/\downarrow 10$ da P_{CO_2}	Febre, dor, ansiedade, ventilação mecânica	Sedação, analgesia, antipiréticos
Alcalose respiratória crônica	↑	$P_{CO_2} \downarrow$	$HCO_3^- \downarrow 5/\downarrow 10$ da P_{CO_2}	Doença hepática crônica, gravidez, intoxicação por ácido acetilsalicílico e sepse (com acidose metabólica)	Terapia da doença subjacente

nia, embolia pulmonar, exacerbação da doença subjacente). Nestes casos, os mecanismos fisiopatológicos que atuam consistem habitualmente em grave desequilíbrio da razão \dot{V}/\dot{Q} devido à doença subjacente e em hipoventilação devido à fadiga dos músculos respiratórios e aumento do trabalho da respiração.

► Complicações

Diferente da alcalose respiratória, a acidose respiratória é, com frequência, clinicamente importante. A acidose respiratória grave e a hipercapnia simulam os efeitos dos opiáceos; podem causar hipotensão, confusão mental e obnubilação, bem como por fim, coma (ver o Quadro 5.11, e Sinais e sintomas anteriormente). A hipercapnia provoca vasodilatação cerebral, podendo resultar em elevação da pressão intracraniana e papiledema.

Como a hiperventilação constitui a principal defesa contra a acidose metabólica, os pacientes com doença respiratória crônica que desenvolvem acidose metabólica correm maior risco e podem necessitar de ventilação mecânica precoce.

► Tratamento

O tratamento visa melhorar a ventilação. Quando a acidose respiratória crônica resulta de doença respiratória, o tratamento ideal do distúrbio subjacente (p. ex., DPOC) consiste em tratar simultaneamente a acidose.

Quando a acidose respiratória aguda (ou aguda superposta à crônica) é causada por exacerbações agudas de doença respiratória crônica ou *overdose* de fármacos, pode ser necessária a ventilação mecânica, bem como administração dos antídotos específicos do fármaco ingerido.

Embora a produção de CO_2 seja um dos determinantes da P_{CO_2} alveolar e arterial, é raro que a maior produção de CO_2 desempenhe um papel significativo no desenvolvimento da acidose respiratória. Todavia, é algumas vezes possível melhorar a hipercapnia em casos de doença pulmonar de estágio terminal, diminuindo a produção de CO_2 com uma dieta pobre em carboidratos. Essa medida raramente é necessária ou útil em outros contextos clínicos.

► Prognóstico

O prognóstico na acidose respiratória depende da etiologia subjacente do distúrbio. Os pacientes podem recuperar-se por completo da acidose aguda associada à *overdose* de fármacos ou exacerbação da asma. Os pacientes com doença pulmonar obstrutiva grave com hipercapnia geralmente seguem uma evolução inexoravelmente deteriorante.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

6

Distúrbios do balanço do cálcio: hipercalcemia e hipocalcemia

Stanley Goldfarb, MD

HIPERCALCEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A hipercalcemia manifesta-se habitualmente na forma de elevação crônica, porém discreta, dos níveis séricos de cálcio, embora existam formas mais graves que ocorrem como emergências hipercalcêmicas.
- ▶ Os sintomas associados à hipercalcemia sustentada são relativamente inespecíficos, porém a constelação dos sintomas frequentemente sugere o diagnóstico.
- ▶ O diagnóstico é fortemente sugerido por uma combinação de queixas neuropsiquiátricas, como depressão, ansiedade, disfunção cognitiva, cefaleia, fadiga e mesmo síndrome cerebral orgânica, queixas renais, como poliúria, polidipsia, diabetes insípido nefrogênico, nefrolitíase, nictúria e insuficiência renal, bem como queixas gastrointestinais (GI), como prisão de ventre, doença ulcerosa péptica ou diagnóstico de pancreatite aguda.
- ▶ Na maioria dos pacientes com hipercalcemia, o diagnóstico baseia-se em dados obtidos de exames laboratoriais de triagem.
- ▶ Os sinais e sintomas associados à doença subjacente que provoca hipercalcemia podem dominar o quadro clínico.

▶ Considerações gerais

O cálcio no soro existe na forma ionizada, ligado a ânions orgânicos, como o fosfato e o citrato, e a proteínas (principalmente à albumina). O cálcio ionizado é a forma fisiologicamente importante. A anormalidade mais comum que afeta a relação entre o cálcio sérico e o cálcio ionizado é a hipoalbuminemia. O cálcio sérico total é 0,8 mg/dℓ (0,2 mmol/ℓ) mais baixo ou mais alto para cada 1,0 g/dℓ de albumina sérica superior ou inferior a 4 g/dℓ, respectivamente. Por conseguinte, os pacientes poderão apresentar um nível sérico de cálcio ionizado normal, porém um

valor baixo do cálcio total se tiverem hipoalbuminemia devido à síndrome nefrótica. Em contrapartida, um paciente pode apresentar um nível de cálcio total elevado, com cálcio ionizado normal e aumento das proteínas totais e/ou da albumina, conforme observado em estados de desidratação grave.

A hipercalcemia constitui um dos distúrbios metabólicos mais comuns nas doenças malignas e desenvolve-se em 3 a 30% desses pacientes. A hipercalcemia das neoplasias malignas constitui a causa mais comum da hipercalcemia, seguida do hiperparatireoidismo primário em populações hospitalizadas. A causa mais comum em ambiente comunitário (ambulatorial) consiste em hiperparatireoidismo primário, seguido de hipercalcemia transitória.

▶ Patogenia

A hipercalcemia pode resultar de aumento da reabsorção óssea, menor excreção renal ou maior absorção gástrica. Todavia, a reabsorção óssea e a absorção intestinal excessiva de cálcio constituem as causas predominantes da hipercalcemia. A redução da excreção renal representa um fator permissivo em todos os casos de hipercalcemia, visto que, na ausência de conservação renal de cálcio, qualquer elevação do cálcio sérico resultaria na excreção do eventual excesso na urina, e ocorreria hipercalcúria, mas não hipercalcemia.

O mecanismo subjacente na hipercalcemia é complexo e multifatorial. No hiperparatireoidismo primário, os três componentes podem operar. Os níveis elevados de paratormônio (PTH) induzem à reabsorção óssea, aumento da reabsorção tubular renal e, secundariamente, da absorção GI de cálcio, visto que o PTH estimula a produção da forma mais ativa da vitamina D, o calcitriol.

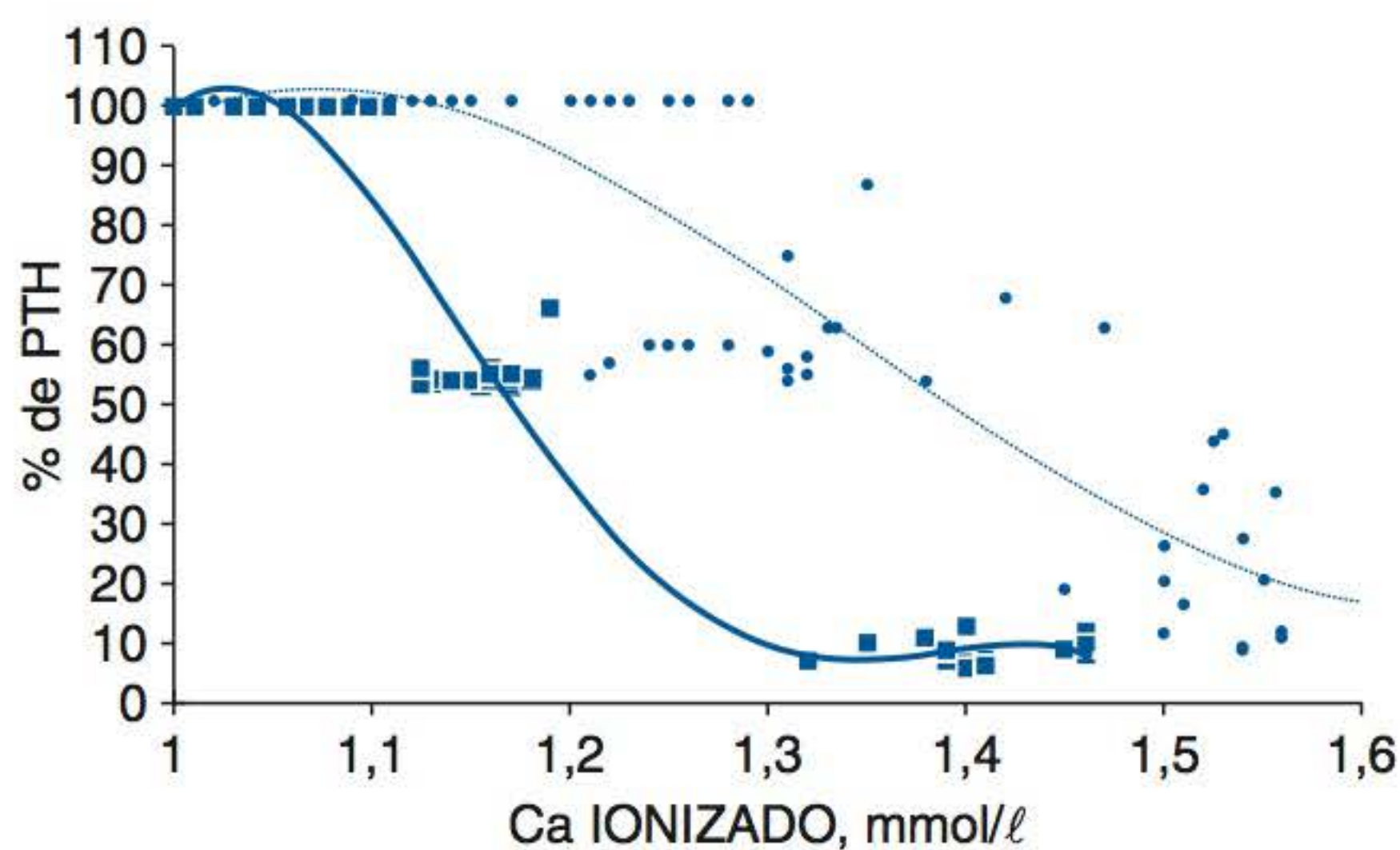
O PTH é o hormônio dominante que regula o metabolismo global do cálcio. Trata-se de um hormônio de 84 aminoácidos que, em resposta a uma queda nos níveis séricos de cálcio, eleva os níveis de cálcio ao acelerar a reabsorção óssea osteoclástica e aumentar a reabsorção tubular renal de cálcio. Aumenta também o calcitriol, que indiretamente produz elevação dos níveis séricos de cálcio. O PTH também induz a um aumento na excreção renal de fosfato. Esse efeito ajuda a intensificar a elevação do

cálcio sérico, visto que o fosfato tende a coprecipitar com o cálcio e bloquear os efeitos do PTH sobre o osso, bem como os efeitos do PTH na indução da ativação da vitamina D pelos rins.

No hiperparatireoidismo primário, há uma desregulação fundamental da secreção de PTH. Normalmente, o receptor sensor de cálcio na superfície das células nas glândulas paratireoides percebe o nível sérico de cálcio, e a liberação de PTH segue uma relação sigmoidal (ver a Fig. 6.1). O *set point* desta relação é a concentração sérica de cálcio, em que ocorre metade da inibição máxima da secreção de PTH. Como mostra a Fig. 6.1, tal relação é rompida no hiperparatireoidismo primário, de modo que ocorre liberação de PTH mesmo na presença de níveis normalmente supressivos de cálcio sérico.

A vitamina D, um hormônio esteroide, pode ser obtida da dieta, mas também é produzida na pele pela ação da luz solar sobre antecedentes metabólicos da vitamina D. O calcitriol, a forma ativa da vitamina D, deriva da hidroxilação do coledalciferol, inicialmente hidroxilado no fígado em 25-hidroxivitamina D e, em seguida, nos rins em 1,25-diidroxivitamina D. A vitamina D exerce diversas ações, como alteração da dinâmica do crescimento de muitos tipos de célula. Suas ações que determinam o aumento dos níveis séricos de cálcio são complexas, consistindo no aumento do transporte de cálcio através do trato GI e na liberação de cálcio do osso durante a reabsorção óssea induzida pelo PTH. Na ausência de PTH, o efeito GI em combinação com um aporte nutricional adequado de cálcio pode manter os níveis séricos de cálcio dentro da faixa normal e, com doses farmacológicas de vitamina D, mesmo induzir à hipercalcemia.

O peptídeo relacionado ao PTH (PTHrP) é o principal mediador na hipercalcemia associada a tumores sólidos. Os pacientes com hipercalcemia humoral de processos malignos



▲ **Fig. 6.1** O *set point* do cálcio (calculado como ponto médio entre a secreção máxima e a mínima de PTH), o nível sérico de cálcio ionizado com secreção máxima de PTH e o nível sérico de cálcio ionizado com inibição máxima do PTH são mostrados para pacientes acometidos de hiperparatireoidismo primário ($n = 19$, círculos) e 14 indivíduos normais (quadrados). A curva sigmoidal é desviada para a direita no hiperparatireoidismo primário. (Reimpressa, com autorização, de Malberti F *et al.*: The PTH-calcium curve and the set point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2398.)

(HHM) constituem cerca de 80% dos pacientes com hipercalcemia associada a neoplasias malignas. O PTHrP e o PTH compartilham a mesma região molecular que compreende o domínio de ligação ao receptor na extremidade aminoterminal do hormônio. O PTHrP liga-se ao receptor de PTH e simula os efeitos biológicos desse hormônio sobre os ossos e os rins. O PTHrP e o PTH compartilham o mesmo receptor, porém existem algumas diferenças nas suas ações. Os pacientes com HHM apresentam hipercalcúria de maior grau do que a geralmente observada no hiperparatireoidismo. A HHM está habitualmente associada a baixos níveis séricos de calcitriol, enquanto o PTH estimula a produção de calcitriol. Além disso, o PTH estimula a reabsorção e a formação ósseas, enquanto o PTHrP só estimula a reabsorção óssea, com atividade osteoblástica muito baixa e, portanto, níveis habitualmente normais de fosfatase alcalina.

A reabsorção óssea é um mecanismo fundamental subjacente na maioria dos casos de hipercalcemia. O esqueleto sofre renovação contínua através do processo de remodelagem, uma sequência de eventos através dos quais o osso antigo é substituído por osso novo (renovação óssea). Três tipos de célula produzem e mantêm o osso. Os osteoblastos atuam na superfície do osso, secretando osteoide, colágeno não mineralizado, e modulam a cristalização da hidroxiapatita, bem como influenciam a atividade dos osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, um processo necessário ao reparo das superfícies ósseas e remodelagem do osso. Os osteócitos são osteoblastos que ficaram mergulhados na região mineralizada do osso.

Durante o crescimento do osso, a sua formação é maior do que a sua degradação. Após atingir a massa óssea máxima, as taxas de degradação e formação são iguais, e acredita-se que a massa óssea permanece constante. Nos estados de hipercalcemia associados a excesso de PTH, PTHrP e outras citocinas ativas sobre o osso, a taxa de degradação aumenta e ultrapassa a taxa de formação óssea. Se este processo estiver acoplado a uma excreção renal inadequada, será verificado o desenvolvimento de hipercalcemia.

► Achados clínicos

A. Hiperparatireoidismo primário

1. Sinais e sintomas — O hiperparatireoidismo primário, que constitui a causa mais comum da hipercalcemia no contexto ambulatorial, é habitualmente encontrado através de triagem laboratorial de rotina, visto que os pacientes com hiperparatireoidismo primário são, em sua maioria, assintomáticos. Quando os pacientes são sintomáticos, os achados podem consistir em cálculos renais, dor óssea, fraturas patológicas e fraqueza muscular proximal, ou sintomas inespecíficos, como depressão, letargia, bem como desconforto vago e dores. Raramente, podem ser observados distúrbios psiquiátricos totalmente manifestos. Alguns pacientes podem ter história familiar de síndromes de neoplasia endócrina múltipla (tipo 1 ou 2) ou história pregressa de irradiação da cabeça e do pescoço quando criança ou adulto para o hipertireoidismo tratado com alguma modalidade de radiação. A obnubilação mental ou o coma constituem complicações raras, porém potencialmente fatais, da hipercalcemia

grave (crise hipercalcêmica). Todos os pacientes com cálculos renais contendo cálcio devem ser avaliados para o hiperparatireoidismo primário.

2. Achados laboratoriais — O hiperparatireoidismo primário é habitualmente diagnosticado pela demonstração de hipercalcemia persistente na presença de concentrações inapropriadamente normais ou elevadas de PTH. Normalmente, os níveis de PTH são suprimidos na presença de níveis crescentes de cálcio sérico. O imunoensaio da molécula de PTH intacto constitui o método preferido de medição. O hiperparatireoidismo primário pode manifestar-se em um estágio inicial com elevações mínimas nos níveis séricos de cálcio, na presença de níveis normais ou ligeiramente elevados de PTH. O ensaio do PTH intacto utiliza anticorpos dirigidos simultaneamente contra dois locais (N e C-terminal) para medir o hormônio intacto. A faixa normal para este ensaio é de 18 a 65 pg/mL. Ocorre aumento do PTH intacto em 80 a 90% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, enquanto 10 a 20% exibem valores na faixa normal, mas inapropriadamente altos na presença de hipercalcemia. O ensaio do PTH intacto proporciona uma boa discriminação entre as causas paratireoidianas e as não paratireoidianas de hipercalcemia. Deve-se suspeitar deste diagnóstico em pacientes com cálculos renais ou densidade óssea reduzida, que apresentam aumento mínimo dos níveis de PTH e níveis séricos normais altos de cálcio (hiperparatireoidismo primário normocalcêmico). São outros achados a hipofosfatemia leve, hipercalciúria e acidose metabólica leve, visto que o PTH atua sobre o rim, promovendo a excreção de fosfato e bicarbonato.

3. Exames de imagem — Se houver suspeita de adenoma paratireoideano, poderá ser realizada uma cintigrafia das glândulas paratireoides utilizando técnicas de medicina nuclear. Esse procedimento baseia-se na captação diferencial de um composto detector de tumor, o sestamibi, marcado com Tc^{99m} , pelas glândulas paratireoides normais e anormais. Esse material é captado tanto pela glândula tireoide quanto pelas paratireoides, sendo rapidamente depurado do tecido normal, enquanto é retido nos tumores das paratireoides. A exploração cirúrgica e a remoção da glândula adenomatosa constituem o tratamento de escolha para muitos pacientes. A obtenção de imagem pré-operatória nem sempre pode ser necessária, visto que a taxa de sucesso da cirurgia das paratireoides tem sido relatada em mais de 90% mesmo na ausência de cintigrafia prévia. As técnicas de localização são mais úteis nos casos em que a exploração cervical primária não teve sucesso, bem como nos casos de hipercalcemia pós-operatória persistente.

B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Tal hipercalcemia caracteriza-se por ser assintomática e benigna. Trata-se de uma condição autossômica dominante em que a anormalidade genética leva a mutação com perda de função do receptor sensor de cálcio presente nas células C das glândulas paratireoides. Esse receptor inativo requer níveis séricos mais elevados de cálcio para suprimir o PTH. Como o receptor sensor de cálcio também é encontrado nos rins e regula a reabsorção de cálcio no ramo ascendente espesso da alça de Henle, o defeito na

estrutura da proteína leva a um aumento na reabsorção tubular renal de cálcio e excreção reduzida desse íon. Aparentemente, muitos dos sintomas associados à hipercalcemia exigem a ativação do receptor sensor de cálcio, visto que os pacientes com tal condição mostram-se notavelmente assintomáticos. Por conseguinte, é importante investigar a possibilidade de hipercalcemia familiar em qualquer paciente com hipercalcemia e avaliar a excreção urinária de cálcio.

Achados laboratoriais — Observa-se uma excreção notavelmente baixa de cálcio urinário (< 100 mg/24 h) na maioria dos pacientes, a despeito da hipercalcemia e dos níveis de iPTH na faixa normal em 80 a 85% dos pacientes.

C. Hipercalcemia de neoplasias malignas

A hipercalcemia de processos malignos, observada em 10 a 20% dos pacientes com câncer, é habitualmente grave e de duração relativamente curta. Os tumores que manifestam esse distúrbio são mais comumente os cânceres de mama e pulmão, bem como o mieloma múltiplo. A condição é induzida por vários mediadores humorais: o PTHrP é o mais comum, sendo encontrado em 80 a 90% dos casos, tanto em carcinomas quanto em linfomas. No mieloma múltiplo, o mediador é o fator de ativação dos osteoclastos. Nos pacientes com doença de Hodgkin e numa fração substancial dos com linfoma não Hodgkin que desenvolvem hipercalcemia, são encontrados altos níveis de calcitriol. As células malignas se mostram capazes de ativar enzimaticamente a 25-hidroxivitamina D no seu metabólito mais ativo, o calcitriol. Em pacientes com metástases osteolíticas, diversas citocinas liberadas pelas células tumorais, como o fator de necrose tumoral (FNT), interleucina (IL)-1, a IL-6 e o PTHrP, podem levar à ativação da reabsorção óssea e à hipercalcemia.

Achados laboratoriais — Em geral, os pacientes com HHM apresentam níveis séricos de cálcio mais altos do que aqueles com hiperparatireoidismo primário. Além disso, os níveis séricos de fosfato e bicarbonato tendem a ser mais elevados. Entretanto, raramente há necessidade de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de HHM, visto que os pacientes com neoplasia maligna quase sempre apresentam outros sinais ou sintomas do processo maligno quando a hipercalcemia é detectada. Todavia, dispõe-se de ensaios para o iPTH e PTHrP, e o achado de valores elevados para o PTHrP é específico da HHM.

D. Doenças granulomatosas

Ocorre hipercalcemia na maioria dos distúrbios granulomatosos. São observados níveis séricos elevados de cálcio em cerca de 10% dos pacientes com sarcoidose; a hipercalciúria é cerca de 3 vezes mais frequente. A tuberculose, as doenças fúngicas, como a histoplasmose, coccidioidomicose e beriliose, além de alguns linfomas, particularmente os associados ao vírus da imunodeficiência humana, são outras condições associadas a distúrbios do metabolismo do cálcio. Essas anormalidades no metabolismo do cálcio devem-se à produção de calcitriol por macrófagos ativados nos alvéolos pulmonares ou na inflamação granulomatosa. Os macrófagos têm a capacidade enzimática de converter a 25-hidroxivitamina D₃ em calcitriol. Como essa

condição está associada a níveis suprimidos de PTH, a hipercalcúria constitui uma característica proeminente de tal forma de hipercalcemia.

E. Síndrome de leite-álcali

Esta síndrome tornou-se rara com o advento da moderna terapia da úlcera gástrica com antibióticos. Entretanto, a crescente popularidade do uso do carbonato de cálcio como antiácido ou para suplementação de cálcio na prevenção da osteoporose levou ao reaparecimento de tal problema. Tipicamente, os pacientes com esta síndrome ingerem quantidades maciças de cálcio e álcali absorvível, sem estar atentos para os efeitos tóxicos dos referidos compostos. Apresentam a tríade de hipercalcemia, alcalose metabólica e insuficiência renal que, em certas ocasiões, torna-se grave a ponto de exigir o uso de diálise. Os níveis séricos de paratormônio ou calcitriol se mostram apropriadamente diminuídos em resposta à hipercalcemia. Como tanto médicos quanto pacientes frequentemente não têm consciência do teor de cálcio e álcali de muitos medicamentos de venda livre, o diagnóstico da síndrome de leite-álcali, que constitui uma causa reversível da insuficiência renal, poderá ser omitido se não for obtida uma história detalhada da ingestão dessas medicações.

F. Hipercalcemia induzida por medicações

O uso da vitamina D representa uma importante causa da hipercalcemia. Para estabelecer o diagnóstico de intoxicação por vitamina D, é necessário considerá-la no diagnóstico diferencial e obter uma história de ingestão de vitamina D em pacientes com hipercalcemia, azotemia e anemia. A doença renal será reversível se o uso da vitamina D for interrompido. A hipervitaminose D caracteriza-se por níveis séricos elevados de 25-hidroxivitamina D, hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia, porém com níveis normais de calcitriol e nível suprimido de paratormônio. O padrão dos metabólitos da vitamina D observado resulta da produção descontrolada de 25-hidroxivitamina D, porém com inibição da atividade da enzima renal 1-hidroxilase devido à presença de PTH suprimido e hiperfosfatemia.

Os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção renal de cálcio, podendo causar hipercalcemia leve. A hipercalcemia induzida pela terapia com diuréticos tiazídicos revela a existência de outros distúrbios subjacentes que predis põem à hipercalcemia, como hiperparatireoidismo primário e uso de vitamina D. A utilização de lítio pode causar hipercalcemia, visto que esse fármaco aumenta o *set point* do cálcio para a secreção de PTH, exigindo níveis séricos mais altos de cálcio para suprimir a secreção de PTH. Grandes doses de vitamina A e seus análogos, como o agente antiacne, podem causar hipercalcemia, que parece mediada através da maior reabsorção óssea.

G. Imobilização

A imobilização leva a um aumento da reabsorção óssea. Os testes de densidade óssea fornecem evidências de reabsorção óssea com imobilização prolongada após uma variedade de doenças, como lesão espinhal e acidente vascular encefálico. O mecanismo permanece desconhecido, e a hipercalcemia desen-

volve-se habitualmente depois de 4 semanas de imobilização. A hipercalcúria pode resultar da combinação de hipercalcemia e secreção suprimida de PTH que pode atenuar a hipercalcemia e até mesmo manter a normocalcemia. Com efeito, os pacientes podem apresentar balanço de cálcio negativo em consequência das perdas de cálcio na urina, que podem perdurar por vários meses. Entretanto, se ocorrer o comprometimento da função renal, poderá haver desenvolvimento de hipercalcemia. As crianças correm risco particular dessa complicação.

► Diagnóstico diferencial

Se a hipercalcemia for detectada em um exame de rastreamento de rotina, a abordagem para o diagnóstico consistirá em excluir, em primeiro lugar, a hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) com a obtenção de uma cuidadosa história familiar à procura de um padrão de herança autossômica dominante. Ocorrem baixa excreção urinária de cálcio ($< 100 \text{ mg}/24 \text{ h}$ em 75% dos pacientes) e níveis normais de PTH. Em segundo lugar, o médico precisa excluir a hipercalcemia dos processos malignos. Neste caso, o câncer em geral já se tornou clinicamente evidente quando provoca hipercalcemia, e os níveis de PTH geralmente são inferiores a 25 pg/mL , a não ser que o paciente tenha hiperparatireoidismo primário concomitante (ligeiramente maior no contexto da hipercalcemia associada a neoplasia maligna). Se essas entidades forem excluídas, e uma cuidadosa anamnese não revelar qualquer uso de medicações capazes de induzir à hipercalcemia, a observação de níveis normais ou elevados de PTH na presença de hipercalcemia quase certamente resultará de hiperparatireoidismo primário. Se os níveis de PTH estiverem reduzidos, deve-se considerar a presença de doença granulomatosa, como sarcoidose ou tuberculose.

► Tratamento

A. Princípios gerais

Em pacientes com hipercalcemia claramente aguda, sintomática ou grave ($> 12 \text{ mg/dL}$), a abordagem inicial consiste em diluir o nível de cálcio extracelular e aumentar a excreção renal de cálcio através da correção da contração do volume extracelular com solução fisiológica, inibindo, assim, a reabsorção tubular de sódio e cálcio, administrando, a seguir, um diurético de alça para inibir a reabsorção de cálcio no ramo ascendente espesso da alça de Henle, após a correção da depleção de volume. Em seguida, devem ser utilizados agentes para suprimir a reabsorção óssea osteoclástica. Esses agentes consistem na calcitonina, um hormônio com rápido início de ação (em 2 h) para suprimir a reabsorção óssea. Infelizmente, a calcitonina é eficaz em apenas 60 a 70% dos pacientes e, mesmo quando eficaz, induz tipicamente à taquifilaxia. Após a infusão de calcitonina, devem ser utilizados o pamidronato, o alendronato ou o ácido zolendrônico, que pertencem à classe dos bisfosfonatos, fármacos que apresentam início de ação ligeiramente tardio (24 a 48 h), porém são altamente efetivos e produzem redução máxima dos níveis de cálcio em 3 a 4 dias, e persistindo seu efeito por até 1 mês (15 dias em média). Nos pacientes com insuficiência renal grave, pode ser necessário remover o cálcio diretamente do sangue por hemodiálise. Em caso de hipercalcemia crônica, a doença subjacente ou a causa específica da hipercalcemia também devem ser tratadas ou corrigidas, se possível.

B. Hiperparatireoidismo primário

O tratamento de primeira linha do hiperparatireoidismo primário sintomático (*i. e.*, cálculos renais, insuficiência renal, sintomas neuromusculares, fraturas ósseas) consistirá na remoção cirúrgica de adenoma paratireoidiano ou remoção de grande parte do tecido paratireoidiano, se houver hiperplasia difusa das paratireoides. No hiperparatireoidismo primário assintomático, uma oficina dos National Institutes of Health sugeriu a recomendação de cirurgia para os pacientes que apresentam: (1) níveis séricos de cálcio $> 1 \text{ mg/dL}$ ($0,25 \text{ mmol/L}$) acima do limite superior da faixa normal, (2) excreção urinária de cálcio $> 400 \text{ mg/24 h}$, (3) comprometimento da função renal (redução da depuração da creatinina em 30% quando comparada com pacientes saudáveis de idade equivalente), (4) escore T inferior a $-2,5$ (de acordo com a definição da osteoporose da Organização Mundial da Saúde) e (5) menos de 50 anos de idade. O acompanhamento provavelmente não é confiável.

O tratamento não cirúrgico do hiperparatireoidismo primário não é ótimo, mas foram estudadas as seguintes condutas. Os estrogênios e os bisfosfonatos têm sido usados como tratamento clínico para o hiperparatireoidismo primário. O estrogênio em altas doses produz uma redução modesta dos níveis séricos de cálcio em cerca de $0,5 \text{ mg/dL}$, predominantemente ao reduzir a reabsorção óssea, em vez de redução do PTH. Os efeitos adversos bem conhecidos do tratamento com estrogênio-progesterona combinados sobre o risco de câncer de mama e o desenvolvimento de doença cardiovascular impedem o seu uso na maioria dos pacientes.

Os bisfosfonatos, inibidores da reabsorção óssea osteoclástica, não demonstraram ser bem-sucedidos na redução da hipercalcemia no hiperparatireoidismo primário, embora o tratamento com alendronato durante 2 anos produza melhora da densidade mineral óssea, podendo, por isso, ser indicado aos pacientes com redução clinicamente significativa da massa óssea, mas que não são candidatos ao tratamento cirúrgico. A falta de sucesso dos bisfosfonatos deve-se, provavelmente, à estimulação de aumento adicional dos níveis de PTH, visto que a inibição da reabsorção óssea tende a reduzir transitoriamente o nível sérico de cálcio.

Os agentes calcimiméticos, uma nova classe de fármacos que aumentam a sensibilidade do receptor sensor de cálcio nas glândulas paratireoides, demonstraram ser eficazes no controle dos níveis de PTH e níveis séricos de cálcio em estudos preliminares de pacientes com hiperparatireoidismo primário. Esses fármacos podem passar a constituir uma alternativa viável para a cirurgia em alguns pacientes.

C. Hipercalcemia de neoplasias malignas

O Quadro 6.1 fornece um resumo dos vários tratamentos disponíveis para a hipercalcemia associada a neoplasias malignas.

D. Doenças granulomatosas

O tratamento da hipercalcemia ou da hipercalcúria associadas a doenças granulomatosas, como a sarcoidose, objetiva reduzir a absorção intestinal de cálcio e a síntese de calcitriol. A redução da absorção de cálcio requer uma diminuição de seu aporte para menos de 400 mg/dia e eliminação das fontes

dietéticas de vitamina D. Além disso, a terapia com glicocorticoides em baixas doses (10 a 30 mg/dia de prednisona) é habitualmente adequada na sarcoidose, embora possam ser necessárias doses ligeiramente mais altas em pacientes com hipercalcemia associada a linfoma. A resposta hipocalcêmica plena geralmente requer 7 a 10 dias de terapia com glicocorticoides, os quais provavelmente atuam através da inibição da síntese do calcitriol pelos macrófagos ativados no tecido granulomatoso.

► Prognóstico

O desfecho do tratamento da hipercalcemia depende da doença subjacente responsável pelo distúrbio. Em todas as situações, exceto na hipocalcemia hipocalciúrica familiar, a hipercalcemia e a hipercalcúria de longa duração podem levar à insuficiência renal secundária a complicações da nefrolitíase ou à nefrocalcinose. Além disso, as calcificações vasculares podem induzir a doenças cardiovasculares, como doença arterial coronária e acidente vascular encefálico.

Se a hipercalcemia for causada por hiperparatireoidismo, poderão ser observados distúrbios do osso, como fraturas patológicas. A hipercalcemia associada a neoplasias malignas constitui frequentemente um evento terminal, e os pacientes raramente sobrevivem por 1 ano após o seu início.

HIPOCALCEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A hipocalcemia resulta habitualmente de uma falta de mobilização de cálcio do osso, que tipicamente envolve um defeito ou uma deficiência no eixo do PTH ou da vitamina D.
- O depósito tecidual de cálcio ou a formação de complexos de cálcio com outros íons, como fosfato, poderão levar à hipocalcemia, se estes processos ocorrerem mais rapidamente do que a mobilização de cálcio do osso.
- A hipocalcemia transitória é comum na medicina intensiva, enquanto a hipocalcemia sustentada se mostra rara, com a exceção dos pacientes com insuficiência renal crônica, nos quais se verifica invariavelmente a presença de anormalidades na atividade do PTH e da vitamina D.

► Patogenia

A. Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo pode ser um distúrbio primário devido a cirurgia, autoimunidade ou anormalidades genéticas, ou representar um fenômeno funcional e reversível em decorrência de medicações ou hipomagnesemia. O hipoparatireoidismo pós-cirúrgico é uma complicação rara (1 a 2%), porém devastadora, da tireoidectomia total. Pode resultar também da exploração das glândulas paratireoides ou desenvolver-se após a dissecação radical do pescoço para cânceres de cabeça e pescoço. A hipocalcemia nesse contexto pode ser intermitente ou permanente.

Quadro 6.1 Terapia farmacológica para a hipercalcemia associada ao câncer¹

Intervenção	Dose	Efeito colateral
Hidratação ou calciurese Solução fisiológica intravenosa	200 a 500 mL/h, dependendo dos estados cardiovascular e renal do paciente	Insuficiência cardíaca congestiva
Furosemida	20 a 40 mg IV, após efetuar a reidratação	Desidratação, hipopotassemia
Repleção de fosfato Fósforo oral (se o fósforo sérico for ≤ 3,0 mg/dL) ²	Por exemplo, 250 mg VO, 4 vezes/dia, até obter um nível sérico de fósforo > 3,0 mg/dL ou até o nível sérico de creatinina aumentar	Insuficiência renal, hipocalcemia, convulsões, anormalidades da condução cardíaca, diarreia
Medicações de primeira linha Bisfosfonatos IV ³ Pamidronato	60 a 90 mg IV, durante um período de 2 h, em 50 a 200 mL de solução fisiológica ou solução glicosada a 5% ⁴	Insuficiência renal, síndrome de tipo gripal transitória com dores, calafrios e febre
Zoledronato	4 mg IV durante um período de 15 min em 50 mL de solução fisiológica ou soro glicosado a 5%	Insuficiência renal, síndrome de tipo gripal transitória com dores, calafrios e febre
Medicações de segunda linha Glicocorticoides ⁵	Por exemplo, 60 mg de prednisona VO, diariamente, durante 10 dias	Interferência potencial na quimioterapia; hipocalemia, hiperglicemia, hipertensão, síndrome de Cushing, imunossupressão
Mitramicina	Dose única de 25 µg/kg do peso corporal em solução fisiológica durante um período de 4 a 6 h	Trombocitopenia, defeito na agregação plaquetária, anemia, leucopenia, hepatite, insuficiência renal ⁶
Calcitonina	4 a 8 UI/kg SC ou IM a cada 12 h	Rubor, náuseas
Nitrato de gálio	100 a 200 mg/m ² da área da superfície corporal IV, administrados continuamente em um período de 24 h, durante 5 dias	Insuficiência renal

¹Muitas das recomendações apresentadas neste quadro baseiam-se em precedentes históricos e prática regular mais do que em estudos clínicos randomizados. Existem dados de estudos clínicos randomizados comparando os bifosfonatos entre si e com os outros agentes listados.

²O uso de fósforo intravenoso deve ser evitado, exceto na presença de hipofosfatemia grave [nível sérico de fósforo < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L)] e quando o fósforo oral não pode ser administrado. Se for usado fósforo intravenoso, deverá ser administrado com extrema cautela e cuidadosa observação dos níveis séricos de fósforo e creatinina. Para converter os valores do fósforo em milimoles por litro, multiplicar por 0,3229.

³O pamidronato e o zoledronato foram aprovados pelo FDA. O ibandronato e o clodronato estão disponíveis na Europa continental, Reino Unido e outros países. Os bisfosfonatos devem ser utilizados com cautela ou não devem ser administrados quando o nível sérico de creatinina ultrapassar 2,5 a 3,0 mg/dL (221,0 a 265,2 µmol/L).

⁴O pamidronato é geralmente administrado em uma dose de 90 mg; todavia, pode ser usada a dose de 60 mg para tratar os pacientes de pequena estatura ou aqueles com comprometimento renal ou hipercalcemia leve.

⁵Esses fármacos possuem início de ação lento em comparação com os bisfosfonatos; são necessários cerca de 4 a 10 dias para obter uma resposta.

⁶Tais efeitos foram relatados em associação a esquemas de doses mais altas usados no tratamento do câncer testicular (50 µg/kg do peso corporal por dia, durante 5 dias), bem como em pacientes que recebem múltiplas doses de 25 µg/kg; a sua ocorrência não é esperada com o uso de dose única de 25 µg/kg, a não ser que haja doença hepática, renal ou hematológica preexistente.

O hipoparatiroidismo induzido por mecanismos autoimunes pode estar associado a outras deficiências endócrinas, um processo denominado síndrome autoimune poliglandular tipo I, condição associada a insuficiência suprarrenal e candidíase mucotutânea, que refletem defeitos no desenvolvimento do timo. Os pacientes também podem desenvolver anemia devido à deficiência de vitamina B₁₂, em consequência da formação de autoanticorpos dirigidos contra as células parietais gástricas e desenvolvimento subsequente de acloridria. Em alguns pacientes, podem ser observados autoanticorpos dirigidos contra o re-

ceptor sensor de cálcio na superfície das células paratireoidianas. Tais anticorpos podem ativar o receptor e simular os efeitos do cálcio, reduzindo, dessa maneira, a secreção do PTH.

O hipoparatiroidismo com base genética é um distúrbio raro que resulta de mutações do gene do receptor sensor de cálcio, as quais ativam o receptor mesmo na presença de baixos níveis de cálcio, levando, assim, a uma redução da secreção de PTH apesar da hipocalcemia. A condição está associada a uma secreção normal, porém inapropriadamente baixa, de PTH, hipercalcúria, bem como nefrolitíase e nefrocalcinose. A síndrome de

DiGeorge, um distúrbio genético que leva ao desenvolvimento anormal das terceira e quarta bolsas branquiais, está associada à ausência de glândulas paratireoides e aplasia associada do timo, bem como a malformações cardíacas.

B. Hipomagnesemia

A hipomagnesemia resulta em uma síndrome caracterizada por hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotassemia. Mas, é necessária a presença de um grau de hipomagnesemia bastante grave (magnésio sérico $< 0,8 \text{ mEq/l}$ ou 1 mg/dl) para que todas as manifestações sejam observadas. Conforme já assinalado, a deficiência de magnésio possui múltiplos efeitos, como a redução da liberação de PTH, inibição da ação do PTH sobre o osso e, possivelmente, uma ação de bloqueio da reabsorção óssea, que pode ser direta e não relacionada às alterações do PTH. Todas as anormalidades rapidamente regredem com a infusão de magnésio, porém a administração de cálcio não corrige a hipocalcemia até a normalização dos níveis séricos de magnésio.

C. Pseudo-hipoparatiroidismo

O pseudo-hipoparatiroidismo refere-se a um conjunto de distúrbios raros, caracterizados por uma responsividade normal do PTH à hipocalcemia, porém com falha da ação do PTH sobre os órgãos-alvo do osso e dos rins, ou alguma combinação de ambos. Os pacientes manifestam as características clínicas do hipoparatiroidismo, porém os níveis de PTH se mostram elevados, e, não obstante, a hipocalcemia persiste. No tipo 1, a ligação do receptor de PTH não consegue induzir à geração de AMP cíclico, visto que existe uma mutação de inativação no gene da proteína G. No pseudo-hipoparatiroidismo tipo 2, o receptor está normal, porém a resposta celular ao AMP cíclico se encontra deficiente.

D. Deficiência de vitamina D

Pode ocorrer redução no aporte de vitamina D ou produção na pele em áreas de exposição mínima à luz solar ou em indivíduos cuja exposição da pele à luz solar é mínima e cujo consumo dietético de alimentos contendo vitamina D é insuficiente, particularmente se os alimentos não forem enriquecidos com vitamina D.

As síndromes de má absorção induzidas por estado pós-cirúrgico de gastrectomia, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, fibrose cística ou pancreatite crônica podem estar associadas a menor absorção de vitamina D de fontes dietéticas ou defeitos na circulação entero-hepática, levando a uma diminuição na reabsorção do calcidiol secretado.

Além da produção endógena reduzida de vitamina D nos indivíduos idosos, o consumo de vitamina D frequentemente é baixo, como se verifica na maioria dos norte-americanos, o que pode contribuir para o risco de osteoporose. Pode ocorrer deficiência nutricional de vitamina D em crianças, resultando em hipocalcemia, bem como em formação e desenvolvimento anormais do osso (raquitismo).

Os pacientes com doença renal crônica são habitualmente considerados portadores de deficiência de 1,25-diidroxivitamina

D (calcitriol) devido à síntese renal reduzida do hormônio ativo. A menor disponibilidade de calcidiol em pacientes com doença hepática grave e nos que fazem uso de substâncias que aumentam a atividade das enzimas do citocromo P-450 que metabolizam a vitamina D em formas inativas, como anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), álcool, isoniazida, teofilina e rifampicina, pode levar à deficiência de vitamina D associada à deficiência de calcidiol.

E. Anormalidades genéticas do metabolismo da vitamina D

O raquitismo dependente de vitamina D refere-se a duas síndromes autossômicas recessivas, caracterizadas por hipocalcemia, hipofosfatemia e raquitismo. O raquitismo dependente de vitamina D tipo 1, também denominado raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, caracteriza-se por incapacidade de produzir calcitriol devido a mutação inativadora do gene da 1-hidroxilase. O raquitismo dependente de vitamina D tipo 2 é um distúrbio autossômico recessivo em virtude de uma resistência hereditária à vitamina D. É habitualmente causado por mutações no gene que codifica o receptor de vitamina D.

Na síndrome nefrótica, pode haver perda urinária excessiva da proteína de ligação da vitamina D e da vitamina D ligada, levando à deficiência de vitamina D, porém raramente a hipocalcemia clinicamente significativa.

F. Complexação intravascular e tecidual de hiperfosfatemia de cálcio

A complexação intravascular e tecidual de sais de cálcio na hiperfosfatemia induz à hipocalcemia através de vários mecanismos, como a formação de depósitos de fosfato de cálcio no osso e nos tecidos moles, quando o produto do cálcio sérico (mg/dl) pelo fosfato sérico (mg/dl) ultrapassa $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Esta situação pode ocorrer com a infusão de fosfato ou administração oral ou retal para limpeza intestinal, ou com o uso de laxantes. Além disso, a liberação de fosfato das células durante a quimioterapia de uma variedade de tumores ou leucemia, ou durante a rhabdomiólise, pode produzir o mesmo distúrbio. Poderá ocorrer precipitação intravascular se a hiperfosfatemia for aguda. A complexação intravascular também poderá se dar se o paciente receber grandes quantidades de citrato em hemoderivados, como pode ocorrer na plasmaférese ou na transfusão maciça de sangue. Nesse contexto, é necessário determinar o cálcio ionizado, visto que o cálcio sérico total irá incluir a porção ligada ao citrato, e o cálcio total estará dentro da faixa normal, enquanto o cálcio ionizado se encontrará reduzido.

A síndrome do “osso faminto” refere-se à rápida captação de cálcio e fosfato no osso após paratiroidectomia, sobretudo em pacientes que tiveram hiperparatiroidismo primário ou secundário de longa duração e que apresentam graus intensos de reabsorção óssea. Tipicamente, esta síndrome ocorre nas primeiras horas após a paratiroidectomia e pode persistir por vários dias. Pode-se observar um fenômeno semelhante em pacientes com certos tumores, como câncer de próstata, que desenvolvem metástases osteoblásticas.

A complexação nos tecidos moles também ocorre na pancreatite aguda, visto que o cálcio pode combinar-se com gorduras circulantes e teciduais, formando “sabões” nos locais de precipitação. Pode ocorrer também depósito de cálcio no músculo lesado de pacientes com rabdomiólise.

G. Outras causas da hipocalcemia

Uma outra causa da hipocalcemia é a sepse, em que podem ocorrer múltiplas anormalidades, como hipoalbuminemia, acidose láctica, hipomagnesemia e comprometimento primário da secreção de PTH. Durante a infusão de magnésio em mulheres para tratamento de pré-eclâmpsia, o magnésio pode ligar-se ao receptor sensor de cálcio e ativá-lo, resultando em diminuição transitória da secreção do PTH e desenvolvimento de hipocalcemia. Tipicamente, os pacientes não apresentam sintomas de hipocalcemia devido à presença concomitante de hipermagnesemia. Por fim, o cinacalcete, um fármaco pertencente à nova classe de agentes calcimiméticos, induz à hipocalcemia, visto que a sua ação consiste em aumentar a sensibilidade do receptor sensor de cálcio ao cálcio, levando, por isso, à inibição da secreção do PTH na presença de hipocalcemia.

Recentemente, foi descrita uma pseudo-hipocalcemia, visto que certos agentes de contraste à base de gadolínio usados na ressonância magnética, a gadodiamida e a gadoversetamida, podem ligar-se aos reagentes indicadores empregados nos ensaios colorimétricos para o cálcio, produzindo um valor falsamente baixo, o que pode representar um problema particular nos pacientes com insuficiência renal aos quais se administram esses agentes, visto que são excretados pelos rins.

Achados clínicos

Sinais e sintomas

As manifestações clínicas da hipocalcemia são bastante específicas e relacionam-se com os efeitos neuromusculares da hipocalcemia. A tetania constitui a característica fundamental da hipocalcemia e resulta de um aumento da irritabilidade neuromuscular após estimulação. Consiste em um conjunto de sintomas, como parestesias periorais e acrais. Os sinais de hipocalcemia consistem em espasmos musculares e, especificamente, espasmo carpopedal (adução do polegar, flexão do punho, bem como dos metacarpos e extensão dos dedos das mãos). As manifestações da hipocalcemia podem ser induzidas durante o exame físico e consistem no sinal de Trousseau (produzido pela inflação do manguito do esfigmomanômetro acima da pressão sistólica durante 3 min e observação de espasmo carpopedal do membro afetado) ou sinal de Chvostek (contração dos músculos faciais após a percussão do nervo facial anterior à orelha). Enquanto esses achados são relativamente específicos da hipocalcemia, são também encontrados em pacientes com hipomagnesemia. Entretanto, a hipomagnesemia induz à hipocalcemia, de modo que, se for constatada a ocorrência de tetania, ela habitualmente deverá ser enquadrada no contexto da hipocalcemia. Estes sinais de irritabilidade neuromuscular podem anunciar convulsões do tipo grande mal e, portanto, representar uma emergência médica. Anormalidades cardíacas, como arritmias,

particularmente em pacientes em uso de digitálicos, e hipotensão também podem ser observadas, particularmente no contexto de cuidados emergenciais. Tipicamente, essas anormalidades são observadas quando o paciente apresenta um nível sérico de cálcio de 30% ou mais abaixo do normal.

Convém assinalar que, em certas ocasiões, pacientes com alcalose respiratória grave e aguda manifestam tetania, visto que a alcalemia aguda em si provoca irritabilidade neuromuscular e diminui o cálcio ionizado, aumentando as cargas negativas na albumina e, portanto, aumentando a ligação do cálcio ionizado à albumina.

Alguns pacientes com hipocalcemia crônica podem exibir manifestações neuropsiquiátricas, como demência ou retardamento mental em crianças, e outras síndromes psiquiátricas, como depressão e ansiedade. Além disso, o hipoparatiroidismo idiopático, que constitui uma importante causa da hipocalcemia crônica, pode estar paradoxalmente associado a calcificações intracerebrais, sobretudo nos gânglios da base, e pode ocorrer uma síndrome parkinsoniana em consequência da lesão dos gânglios da base.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de hipocalcemia baseia-se na determinação do nível sérico de cálcio, como exame de triagem ou em resposta à sintomatologia anteriormente descrita. Como a fração fisiologicamente ativa do cálcio é ionizada e rigorosamente regulada, e a determinação-padrão do cálcio sérico inclui uma importante fração ligada à albumina e outros ânions, é importante considerar a relação do cálcio sérico total com a fração ligada. O cálcio sérico total cai em aproximadamente 0,8 mg/dL para cada redução de 1 g/dL na concentração de albumina sérica. O cálcio ionizado sérico também pode ser determinado diretamente por um eletrodo de íons.

Dado que a hipocalcemia é encontrada apenas no contexto de distúrbios do PTH e da vitamina D, ou em consequência de depósito tecidual ou formação de complexos, uma variedade de outros exames deve ser realizada para diagnosticar o distúrbio subjacente. Em primeiro lugar, deve-se determinar o nível sérico de fosfato, visto que a obtenção de um valor elevado pode sugerir doença renal, hipoparatiroidismo ou liberação das reservas celulares de fosfato, como a que ocorre na rabdomiólise, ou quando uma grande carga tumoral é subitamente reduzida através de terapia lítica, como a quimioterapia para a leucemia.

O nível sérico de magnésio deve ser determinado, visto que a hipomagnesemia grave (< 1 mg/dL) está associada a uma falta de secreção de PTH e/ou incapacidade do osso de responder normalmente ao PTH circulante. Como a doença renal crônica reduz os níveis de calcitriol e induz ao desenvolvimento de hipofosfatemia, a creatinina sérica deve ser determinada em todos os pacientes com hipocalcemia.

Se o diagnóstico não for evidente com base na anamnese e no exame físico do paciente, bem como nos exames anteriormente mencionados, a próxima etapa consistirá em medir os níveis de PTH intacto imunorreativo. Nas doenças associadas ao hiperparatiroidismo secundário e na resposta tecidual deficiente ao PTH (pseudo-hipoparatiroidismo), os níveis de PTH estarão elevados na hipocalcemia. No hipoparatiroidismo idiopático ou

pós-cirúrgico, os níveis de PTH se encontrarão baixos na hipocalcemia, embora os níveis de PTH normais possam estar inapropriadamente baixos se for constatada a presença de hipocalcemia.

Se o paciente tiver hiperparatireoidismo secundário, devem ser determinados os metabólitos da vitamina D. A presença de baixos níveis de 25-hidroxivitamina D (calcidiol) sugere deficiência crônica de vitamina D, habitualmente devido a menor aporte ou absorção GI anormal de vitamina D, visto que os níveis de calcidiol refletem o aporte e não estão sujeitos à regulação fisiológica. Entretanto, os níveis baixos ou normais baixos de calcitriol com níveis normais de calcidiol na hipocalcemia constitui um padrão observado na insuficiência renal.

▶ Tratamento

A. Hipocalcemia sintomática

Como existem múltiplos sistemas destinados a manter o nível sérico de cálcio, e o osso possui uma grande reserva de cálcio, a hipocalcemia não será tratada com sucesso, de modo sustentado, apenas com infusões de cálcio. Tipicamente, as infusões de cálcio podem corrigir os sintomas da hipocalcemia aguda ou crônica, porém a terapia sustentada requer, habitualmente, a correção da causa subjacente da hipocalcemia ou o uso de suplementos de vitamina D.

O tratamento mais apropriado para os pacientes com hipocalcemia sintomática, aguda ou crônica, consiste em cálcio intravenoso, na forma de 100 a 200 mg (2,5 a 5 mmol) de cálcio elementar (1 a 2 g de gliconato de cálcio) em 10 a 20 min, o que deve ser seguido de infusão lenta de cálcio, visto que o cálcio sérico retorna rapidamente a baixos níveis na maioria das situações. A dose da infusão lenta deve ser de 1,0 mg/kg/h na forma de gliconato de cálcio a 10% (90 mg de cálcio elementar por ampola de 10 mL). Alguns pacientes submetidos a paratireoidectomia podem necessitar de terapia maciça e prolongada com cálcio devido à síndrome do osso faminto.

Se a hipomagnesemia for a causa da hipocalcemia, 2 g (16 mEq) de sulfato de magnésio deverão ser infundidos na forma de solução a 10%, durante 10 min, seguidos de 1 g (8 mEq) em 100 mL de líquido por hora, até obter a normalização do nível sérico de magnésio. Os pacientes com hipocalcemia e hiperfosfatemia aguda grave devido à síndrome de lise tumoral necessitam de hemodiálise para corrigir a hiperfosfatemia. Essa conduta tipicamente melhora a hipocalcemia.

B. Hipocalcemia crônica induzida por hiperparatireoidismo

Em geral, são necessários suplementos orais tanto de cálcio quanto de vitamina D para corrigir a hipocalcemia do

hipoparatiroidismo crônico. O nível-alvo de cálcio sérico deve ser de aproximadamente 8,0 mg/dL, nível em que a maioria dos pacientes é assintomática. Se o cálcio sérico for mantido em níveis mais altos, os pacientes irão desenvolver hipercalcúria devido à falta de PTH para aumentar a reabsorção de cálcio através do néfron distal. A hipercalcúria crônica pode levar ao desenvolvimento de nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal.

Em certas ocasiões, no hiperparatiroidismo leve, a administração de 2 g de suplemento oral de cálcio irá produzir níveis normais de cálcio. Se isso não tiver sucesso, deverá ser acrescentada vitamina D. A dose inicial habitual é de 50.000 unidades internacionais de ergocalciferol (vitamina D₂) ou 0,25 a 0,5 µg de calcitriol diariamente. As doses apropriadas de cálcio e vitamina D são estabelecidas por titulação gradual. Se for detectada a ocorrência de hipercalcúria, poderá ser acrescentado um diurético tiazídico ao esquema, o que resultará em diminuição da calcúria e aumento adicional nos níveis séricos de cálcio. Os níveis séricos e urinários de cálcio devem ser monitorados cuidadosamente, visto que as principais complicações do tratamento do hiperparatiroidismo consistem em hipercalcemia e/ou hipercalcúria inadvertidas.

Com a recente disponibilidade de uma preparação sintética de PTH (1-34 PTH, teriparatida), a sua administração subcutânea 2 vezes/dia leva à correção da hipocalcemia com menor risco de hipercalcúria.

C. Insuficiência renal

Enquanto a hipocalcemia é altamente prevalente em pacientes com insuficiência renal crônica, a hipocalcemia sintomática se mostra rara. A abordagem para a hipocalcemia na insuficiência renal consiste basicamente em reduzir o fósforo sérico e fornecer suplementos de vitamina D na forma ativa.*

Holick MF: Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:266.

Locatelli F, Rossi F: Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61.

Pecherstorfer M *et al.*: Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003;2(4):273.

Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373.

Tfelt-Hansen J, Brown EM: The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:35.

*N.R.T.: na insuficiência renal crônica, a principal indicação da vitamina D na forma ativa é para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário.

Distúrbios do balanço do fósforo: hipofosfatemia e hiperfosfatemia

Keith A. Hruska, MD

7

Dados recentes demonstraram que o fósforo sérico, à semelhança do cálcio sérico, é uma molécula sinalizadora. Contudo os mecanismos sensores da concentração sérica de fósforo para a transdução de sinais não estão bem elucidados. Este capítulo considera o fósforo sérico dentro de um contexto maior do que a homeostasia mineral e a metabólica. A maior parte do fósforo corporal total (85%) encontra-se no osso como parte da matriz extracelular mineralizada. Este reservatório de fósforo é acessível, ainda que de modo limitado, através da reabsorção óssea. O fósforo é um ânion predominantemente intracelular, com concentração estimada de cerca de 100 mmol/l, cuja maior parte está complexada ou ligada a proteínas ou lipídios. A concentração sérica de fósforo varia com a idade, a hora do dia, o jejum e a estação do ano. Apresenta-se mais elevada nas crianças do que nos adultos. Os níveis de fósforo exibem variação diurna, sendo os valores mais baixos de fósforo observados perto do meio-dia. A concentração sérica de fósforo é regulada pela dieta, por hormônios e por fatores físicos, como o pH. Dado que o fósforo se desloca para dentro e para fora das células sob diversas influências, é importante ter em mente que a concentração sérica de fósforo pode não refletir as reservas de fósforo.

HIPERFOSFATEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Concentração sérica de fósforo inorgânico (Pi) superior a 2,5 a 4,5 mg/dl ou 0,75 a 1,45 mM nos adultos ou 6 ou 7 mg/dl nas crianças.
- Ocorre em consequência do maior aporte de Pi, menor excreção renal de Pi ou translocação de Pi do tecido que sofre degradação para o líquido extracelular.
- As consequências a curto prazo consistem em hipocalcemia e tetania.
- As consequências a longo prazo consistem em calcificação dos tecidos moles e hiperparatireoidismo secundário.

As concentrações séricas de fósforo inorgânico (Pi) são geralmente mantidas em 2,5 a 4,5 mg/dl ou 0,75 a 1,45 mM nos adultos, enquanto a hiperfosfatemia não é observada em crianças, a não ser que os níveis séricos de Pi sejam superiores a 6 ou 7 mg/dl. A hiperfosfatemia pode representar a consequência de um maior aporte de Pi, menor excreção de Pi ou translocação de Pi dos tecidos que sofrem degradação para o líquido extracelular (Quadro 7.1). Como os rins têm grande capacidade de excretar o fósforo em ampla faixa de consumo dietético, a hiperfosfatemia resulta mais frequentemente de insuficiência renal e incapacidade concomitante de excretar o Pi. Todavia, nos distúrbios ósseos metabólicos, como a osteoporose e a osteodistrofia renal, o esqueleto contribui para o fósforo sérico, o que, no entanto, é pouco lembrado.

► Fisiopatologia

A. Maior aporte

A hiperfosfatemia pode ser a consequência de *maior aporte* ou administração de Pi. A administração intravenosa de Pi durante a nutrição parenteral e o tratamento da depleção de Pi ou da hipercalcemia podem causar hiperfosfatemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal subjacente. A hiperfosfatemia também pode resultar do uso excessivo de fosfatos orais ou enemas contendo fósforo, visto que o fósforo pode sofrer absorção passiva pelo cólon através de vias paracelulares. A administração de vitamina D e seus metabólitos em doses farmacológicas pode ser responsável pelo desenvolvimento de hiperfosfatemia, embora a supressão do paratormônio (PTH) e a insuficiência renal induzida por hipercalcemia sejam fatores patogênicos importantes nesse contexto.

B. Menor excreção renal

Clinicamente, a hiperfosfatemia é causada, com mais frequência, pelo comprometimento de sua excreção devido à insuficiência renal. Durante os estágios II e III da doença renal crônica (DRC), o balanço do fósforo é mantido por uma redução progressiva na fração de fósforo filtrado reabsorvido

Quadro 7.1 Causas da hiperfosfatemia**Maior aporte**

Intravenoso — fosfato de sódio ou de potássio
 Administração oral — Neutraphos
 Retal — enemas

Menor excreção renal

Insuficiência/falência renal — aguda ou crônica
 Pseudo-hipoparatiroidismo
 Calcinose tumoral
 Hipoparatiroidismo
 Acromegalia
 Bisfosfonatos
 Infância

Reabsorção óssea excessiva

Deslocamento transcelular do espaço intracelular para o espaço extracelular
 Estados catabólicos
 Hepatite fulminante
 Hipertermia
 Rabdomiólise — lesão por esmagamento ou não traumática
 Terapia citotóxica — lise tumoral
 Leucemia aguda
 Cetoacidose diabética
 Anemia hemolítica
 Acidose — metabólica ou respiratória

Artefato

pelos túbulos, levando à maior excreção de Pi pelos néfrons remanescentes e manutenção da depuração renal normal de Pi. Na insuficiência renal avançada, a excreção fracionada de Pi pode atingir 60 a 90% da carga filtrada de fosfato. Entretanto, quando o número de néfrons funcionais fica muito reduzido (taxa de filtração glomerular habitualmente < 20 mL/min), e o consumo dietético é constante, o balanço do Pi não pode ser mais mantido por uma redução na reabsorção tubular, e verifica-se o desenvolvimento de hiperfosfatemia. Quando isso ocorre, a carga filtrada de Pi por néfron aumenta, e observa-se uma elevação na excreção de Pi. Em consequência, o balanço de Pi e a taxa de excreção renal são restabelecidos, porém em um nível sérico mais alto de Pi (hiperfosfatemia). Uma questão não resolvida deriva do fato de que durante os estágios tardios da DRC, no estágio IV com hiperfosfatemia persistente e níveis elevados de PTH, ocorre reabsorção de fosfato. A excreção fracionada pode ser de 80%, mas por que não atinge 95% e o balanço não é mantido com normofosfatemia?

Os defeitos na excreção renal de Pi na ausência de insuficiência renal podem ser primários, como no *pseudo-hipoparatiroidismo* (PHP), termo usado para se referir a um grupo de distúrbios caracterizados por hipocalcemia e hiperfosfatemia devido à resistência das ações do paratormônio sobre os túbulos renais. Em consequência das anormalidades moleculares observadas no PHP, o PTH não diminui o transporte tubular renal proximal de fosfato, causando hiperfosfatemia.

Um segundo defeito primário na excreção renal de Pi é a *calcinoses tumoral*, habitualmente observada em homens negros jovens com calcificação ectópica ao redor das grandes articulações

e que se caracteriza por aumento da reabsorção tubular de cálcio e Pi, bem como resposta normal ao PTH. As formas familiares da calcinose tumoral são devidas a mutações no gene da UDP-N-acetil- α -D-galactosamina: polipeptídio N-acetilgalactosaminiltransferase 3 (GALNT3) e a mutações de sentido trocado no fator de crescimento de fibroblasto (FGF)23. Foi demonstrado que, além do PTH, o FGF23 é um segundo regulador hormonal do transporte renal de fosfato em condições fisiológicas.

Os defeitos tubulares secundários no transporte de fosfato consistem no *hipoparatiroidismo* e níveis sanguíneos elevados de hormônio do crescimento na acromegalia. Por fim, os bifosfonatos, como o etidronato dissódico, o pamidronato ou o alendronato, podem causar hiperfosfatemia. Contudo, os mecanismos de ação não foram ainda esclarecidos, mas podem envolver uma redistribuição do fosfato celular e diminuição da excreção renal. Os valores do fósforo sérico mostram-se normalmente elevados nas crianças em comparação com os dos adultos.

C. Reabsorção óssea excessiva

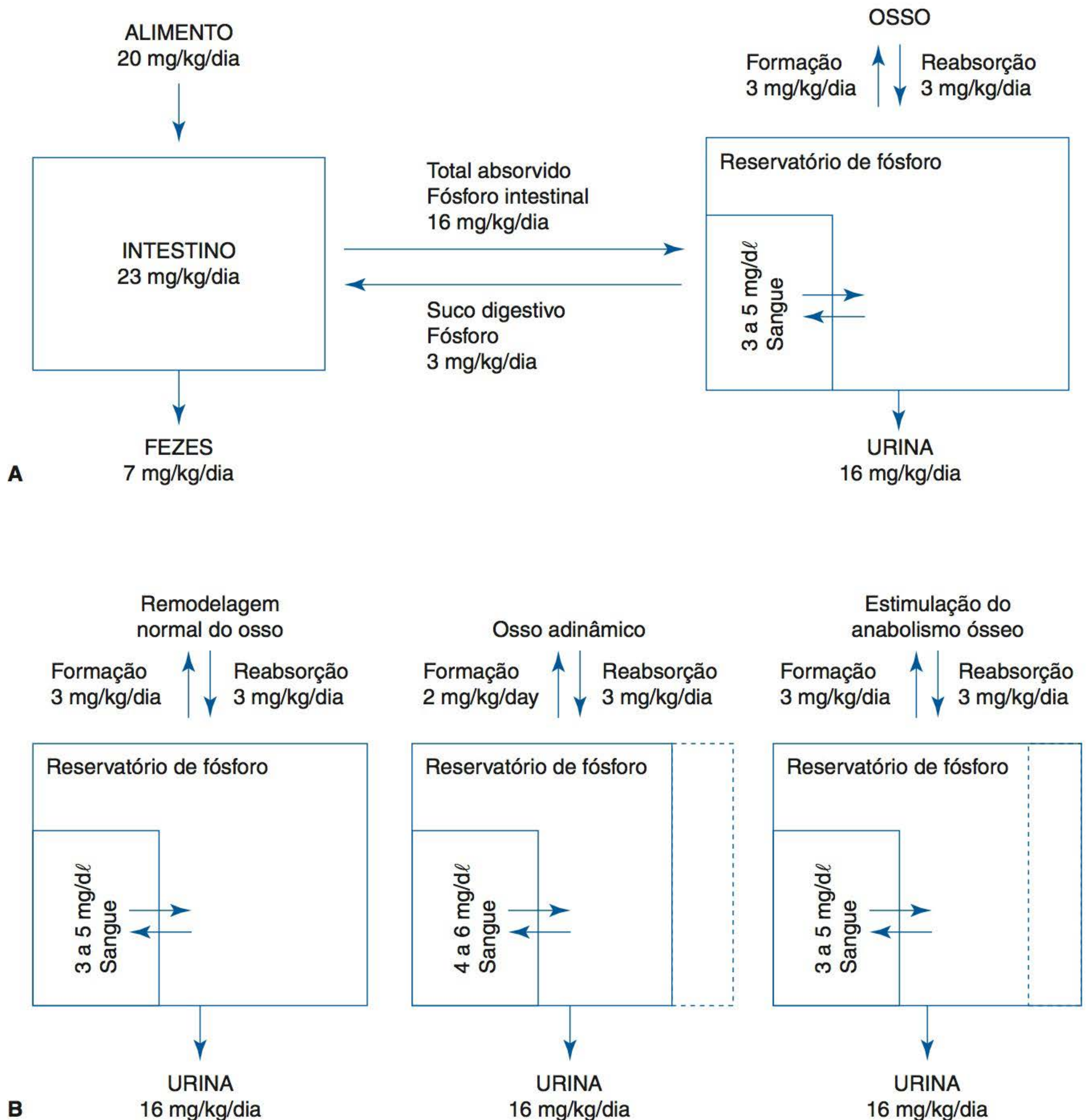
Estudos clínicos e translacionais demonstraram que a reabsorção óssea excessiva contribui para o nível sérico de fósforo, o que é pouco reconhecido. Mesmo em situações clínicas nas quais a formação óssea se encontra diminuída (adinâmica), como a osteoporose, observa-se uma variabilidade do fósforo sérico quando a formação óssea é estimulada (Fig. 7.1). Por exemplo, na osteodistrofia com baixa renovação tratada com agente anabólico esquelético, se o aporte de fósforo for constante, ocorrerá a queda dos níveis séricos de fósforo apesar da ausência de alteração ou de redução na excreção de fosfato (Fig. 7.1B).

D. Deslocamento transcelular

O deslocamento transcelular de Pi das células para o compartimento de líquido extracelular pode levar ao desenvolvimento de hiperfosfatemia, conforme observado em condições associadas a maior catabolismo ou destruição tecidual (p. ex., infecções sistêmicas, hepatite fulminante, hipertermia grave, lesões por esmagamento, rabdomiólise não traumática e terapia citotóxica para neoplasias malignas hematológicas, como leucemia linfoblástica aguda e linfoma de Burkitt). Na “*síndrome de lise tumoral*”, ocorre uma elevação dos níveis séricos de Pi devido à liberação pelas células que estão morrendo, 12 dias após o início do tratamento. Com frequência, a concentração sérica elevada de Pi é acompanhada de hipocalcemia, hiperuricemia, hiperpotassemia e insuficiência renal. Os pacientes com *cetoacidose diabética* costumam apresentar hiperfosfatemia por ocasião de sua apresentação, apesar da depleção corporal total de Pi. A terapia com insulina, líquidos e acidobásica é acompanhada de um deslocamento do Pi de volta às células, com desenvolvimento de hipofosfatemia. Na acidose láctica, a hiperfosfatemia provavelmente resulta de hipoxia tecidual, com degradação do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina (AMP) e Pi.

E. Artefato

A hiperfosfatemia pode ser enganosa quando ocorre hemólise durante a coleta, o armazenamento ou o processamento das amostras de sangue.



▲ **Fig. 7.1** A remodelagem óssea contribui para o balanço do fosfato e os níveis séricos de fósforo. **A:** o diagrama do balanço do fosfato é ampliado para mostrar que o fósforo sérico representa um pequeno componente de um reservatório de fósforo rapidamente intercambiável, composto de fósforo celular e da frente de mineralização óssea. **B:** quando a formação óssea se encontra diminuída (distúrbios ósseos adinâmicos), o tamanho do reservatório intercambiável diminui, e a absorção intestinal decorrente do consumo de alimentos produz maiores flutuações no nível sérico de fósforo, as quais se mostram suficientes para ativar as ações de sinalização do P_i sérico, embora o nível sérico de P_i em jejum seja normal. A estimulação do anabolismo ósseo aumenta o tamanho do reservatório de fósforo intercambiável e diminui as flutuações do fósforo sérico. Na doença renal terminal, o tratamento do hiperparatireoidismo secundário com agente calcimético que não afeta a absorção de fosfato diminui os níveis séricos de fosfato, demonstrando o papel do esqueleto na hiperfosfatemia.

► Achados clínicos

As consequências a curto prazo mais importantes da hiperfosfatemia consistem em hipocalcemia e tetania, que ocorrem mais comumente em pacientes com maior carga de Pi de qualquer fonte, exógena ou endógena. Em contrapartida, a calcificação dos tecidos moles e o hiperparatireoidismo secundário são consequências a longo prazo da hiperfosfatemia, que ocorrem principalmente em pacientes com insuficiência renal e menor excreção renal de Pi.

A. Hipocalcemia e tetania

Com a ocorrência de elevações rápidas do nível sérico de Pi, podem surgir hipocalcemia e tetania com concentrações pouco elevadas de Pi sérico, de apenas 6 mg/dL, um nível que, quando alcançado mais lentamente, não tem nenhum efeito detectável sobre a concentração sérica de cálcio. A hiperfosfatemia, além de seu efeito sobre o produto iônico de cálcio \times fosfato com o consequente depósito de cálcio nos tecidos moles, também inibe a atividade da 1α -hidroxilase no rim, resultando em nível circulante mais baixo de $1,25$ -diidroxivitamina D_3 , o que agrava ainda mais a hipocalcemia, comprometendo a absorção intestinal de cálcio e induzindo a um estado de resistência do esqueleto à ação do PTH.

A hipocalcemia induzida por fosfato é comum em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica e, em geral, desenvolve-se lentamente. A tetania é incomum, a não ser que um distúrbio do equilíbrio acidobásico superposto produza uma elevação abrupta do pH plasmático, reduzindo agudamente a concentração sérica de cálcio ionizado. Em certas ocasiões, a hipocalcemia profunda e a ocorrência de tetania são observadas durante a fase inicial da síndrome de “lise tumoral” e rabdomiólise.

B. Calcificação dos tecidos moles

A calcificação extraesquelética associada à hiperfosfatemia é habitualmente observada em pacientes com DRC, diabetes, aterosclerose grave e envelhecimento. Estudos básicos, translacionais e de pesquisa clínica recentes levaram à formulação de novas teorias sobre a patogenia e as consequências desse fenômeno. Foram descobertos vários inibidores da calcificação vascular, como a osteoprotegerina, osteopontina, proteína GLA da matriz, o produto do gene *klotho* e *Smad6*. Estas substâncias constituem uma defesa inerente contra a mineralização heterotópica, rompida na presença de doença. No contexto da DRC, a hipofosfatemia tem sido identificada como importante fator contribuinte para as forças que favorecem a mineralização.

Diferente da teoria da “ruptura das defesas” contra a calcificação vascular, há evidências significativas de que as células vasculares sofrem osteogênese, resultando em mineralização vascular. Modelos experimentais demonstraram que o fosfato elevado representa um estímulo direto a essa transformação. O achado de calcificação vascular e o papel da hiperfosfatemia têm mais do que uma simples importância acadêmica. A calcificação da neointima ou túnica média, incluindo os vasos sanguíneos de grande calibre, as artérias coronárias e as valvas cardíacas em pacientes com insuficiência renal e naqueles com diabetes, está associada

a elevadas taxas de morbidade e mortalidade por hipertensão sistólica, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária e infarto do miocárdio. Outra manifestação de calcificação vascular nas artérias mais periféricas, a calcifilaxia, também está associada à hiperfosfatemia e a um prognóstico sombrio. Em consequência, tanto a calcificação vascular quanto a hiperfosfatemia constituem fatores de risco independentes para doença cardiovascular e mortalidade.

Em certas ocasiões, uma elevação aguda do nível sérico de Pi (p. ex., durante o tratamento com Pi para hipercalcemia ou intoxicação pela vitamina D) pode levar à calcificação dos tecidos moles em situações clínicas além das anteriormente mencionadas. Os vasos sanguíneos, a pele, a córnea (ceratopatia em faixa) e os tecidos periarticulares constituem locais comuns de depósito do fosfato de cálcio.

C. Hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal

A hiperfosfatemia devido à insuficiência renal também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário e da osteodistrofia renal, bem como na taxa de mortalidade. Diversos mecanismos contribuem para essas complicações, como a hipocalcemia induzida por hiperfosfatemia através de interações físico-químicas, expressão do fator de crescimento tumoral (TGF)- α^* e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) nas células principais das paratireoides, levando à hiperplasia e maior secreção de PTH, bem como à inibição da síntese da vitamina D e à calcificação vascular estimulada pela hiperfosfatemia. Em pacientes com insuficiência renal avançada, a maior carga de fosfato proveniente da osteólise mediada pelo PTH pode tornar-se a influência dominante sobre os níveis séricos de fósforo (Fig. 7.1B), fenômeno que pode ser responsável pela correlação entre os níveis séricos de fósforo e a gravidade da osteíte fibrosa cística em pacientes mantidos com hemodiálise crônica. A hiperfosfatemia também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da calcificação vascular, conforme previamente discutido. Existe uma relação direta entre a mineralização ortotópica (formação óssea) deficiente na DRC e a maior mineralização heterotópica. Os dados obtidos demonstram que o aumento da formação óssea reduz os níveis de fosfato e diminui a calcificação vascular na DRC.

Por fim, convém assinalar que os dados clínicos e translacionais derivados do estudo da DRC na calcificação de tecidos moles indicam que o fósforo constitui um fator de risco até então não reconhecido de doença cardiovascular.

► Tratamento

A correção do defeito patogênico deve constituir o principal objetivo no tratamento da hiperfosfatemia. Quando a hiperfosfatemia se deve exclusivamente a um maior aporte, a suspensão do fosfato suplementar e a manutenção de um volume

* N.R.T.: mais conhecido como *Transforming growth factor* ou Fator de transformação do crescimento.

adequado de diurese geralmente são suficientes, visto que os rins irão excretar prontamente o excesso. Na rara circunstância de hiperfosfatemia significativa devido a um deslocamento transcelular, o tratamento deve ser determinado pela causa subjacente. Por exemplo, a hiperfosfatemia que acompanha a cetoacidose diabética sofre resolução com insulino-terapia, visto que a insulina estimula a captação celular de fosfato. Por outro lado, a hiperfosfatemia observada na lise tumoral, na rabdomiólise ou em outras condições caracterizadas por morte ou lesão celular maciça deve ser tratada como carga excessiva de fosfato, apesar de ser endógena, em lugar de exógena. A limitação do aporte de fosfato e o aumento da diurese geralmente resolvem essa causa da hiperfosfatemia, contanto que a função renal seja adequada.

Entretanto, na presença de insuficiência renal, a maneira mais efetiva de tratar a hiperfosfatemia consiste em reduzir o consumo dietético do Pi e acrescentar agentes quelantes de fósforo. Como o Pi é encontrado em quase todos os alimentos, a restrição dietética rígida de fosfato exige uma dieta pouco saborosa que poucos pacientes aceitam. Entretanto, o Pi dietético pode ser reduzido para 800 a 1.000 mg/dia com restrição proteica modesta. Um nível de pré-diálise de 4,5 a 5,0 mg/dL é razoável e possibilita uma certa remoção do fósforo com diálise, enquanto evita a hipofosfatemia pós-diálise grave. Para obter isto, é necessária a adição de quelantes de fósforo a fim de reduzir a absorção intestinal do Pi dietético. Os sais de cálcio e o sevelâmer substituíram os sais de alumínio como quelantes do Pi de primeira linha. Entretanto, os sais de cálcio contribuem para o produto iônico de cálcio e fosfato, sendo, com frequência, necessário um aporte maciço de cálcio para manter o fósforo sérico dentro da faixa-alvo.

O produto elevado do cálcio e fósforo assim como o aumento do cálcio sérico induzido por uma carga de cálcio contribuem para o desenvolvimento de calcificação vascular. Por conseguinte, foram introduzidos ligantes do Pi mais recentes, como o cloridrato de sevelâmer e carbonato de lantano. O sevelâmer possui um melhor perfil de segurança em relação aos sais de cálcio e, como resina de ligação, liga-se também ao colesterol e à lipoproteína de baixa densidade (LDL), levando à melhora do perfil lipídico em pacientes com doença renal terminal (DRT). O acetato de cálcio liga-se a maior quantidade de Pi do que as quantidades equivalentes de carbonato ou de citrato de cálcio. O sevelâmer liga-se ao cálcio igualmente ao carbonato de cálcio, porém as grandes doses necessárias para manter o fósforo sérico, o tamanho dos comprimidos e os efeitos colaterais gastrointestinais dificultam a adesão do paciente com o uso isolado de sevelâmer. Além disso, o custo do fármaco limita o seu uso em alguns casos. Por conseguinte, a prescrição de um esquema efetivo de quelantes do Pi representa um problema complexo para os pacientes com DRT. Em geral, o tratamento é iniciado com 1 g de carbonato de cálcio a cada refeição para tratar qualquer tendência à hipocalcemia, e acrescenta-se o sevelâmer em doses crescentes até atingir o nível-alvo de fósforo sérico. O acetato de cálcio pode ser preferido ao carbonato de cálcio para limitar o aporte de cálcio, visto que é necessária maior dose de ligação ao fosfato. Ambos os esquemas controlam efetivamente o nível sérico de Pi em cerca de dois terços dos pacientes submetidos à diálise crônica. Os sais de cálcio tendem a aumentar os níveis

séricos de cálcio e, se houver desenvolvimento de hipercalcemia, o carbonato de cálcio precisará ser interrompido, devendo-se considerar a mudança para o sevelâmer, o carbonato de lantano ou a redução do cálcio do dialisado. Se forem usados géis de alumínio, o citrato de cálcio não deverá ser administrado concomitantemente, visto que o citrato aumenta acentuadamente a absorção de alumínio. A ligação máxima do Pi ocorre quando o ligante de fósforo é tomado com a refeição, e não 2 h depois. Os antiácidos contendo magnésio também são ligantes efetivos do fosfato; entretanto, o seu uso na insuficiência renal é limitado, visto que a absorção intestinal de magnésio pode levar à intoxicação por magnésio.

Novos tratamentos para o hiperparatireoidismo secundário da insuficiência renal — além dos quelantes de fósforo já discutidos e dos análogos da vitamina D que suprimem a transcrição do gene do PTH, mas aumentam a absorção intestinal do Pi — incluem calcimiméticos que ativam o sensor de cálcio da glândula. Um calcimimético (cinacalcete), quando usado em pacientes submetidos a diálise, diminui o fósforo sérico, demonstrando o papel do esqueleto na hiperfosfatemia da DRT.

O tratamento da hiperfosfatemia crônica secundária ao hiperparatireoidismo requer, em certas ocasiões, a adição de quelantes de fósforo aos outros agentes terapêuticos.

Chertow GM *et al.*: Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium \times phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907.

Doherty TM *et al.*: Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;100:11201.

Hruska KA *et al.*: Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res* 2005;97:105.

Martin DR *et al.*: Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Endocrinol Metab* 2005;289:E729.

HIPOFOSFATEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Concentração sérica ou plasmática de Pi inferior a 1,0 mg/dL.
- Frequentemente encontrada em pacientes alcoólicos.
- Representa a consequência de diminuição da absorção intestinal ou aumento das perdas urinárias de Pi, ou deslocamento de Pi do compartimento extracelular para o intracelular.
- Pode resultar em disfunção do sistema nervoso central, eritrócitos, leucócitos, plaquetas e músculos esquelético e cardíaco, doença óssea e acidose metabólica.

A hipofosfatemia é definida como uma concentração anormalmente baixa de Pi no soro ou no plasma. Não indica necessariamente uma depleção corporal total de Pi, visto que apenas 1% do Pi corporal total é encontrado nos líquidos extracelulares. Em contrapartida, pode ocorrer grave depleção de Pi na

presença de concentração sérica normal ou mesmo elevada de Pi. A hipofosfatemia moderada, definida por uma concentração sérica de Pi entre 2,5 e 1 mg/dL, não é incomum e, em geral, não está associada a sinais ou sintomas. A hipofosfatemia grave, definida por níveis séricos de fósforo inferiores a 1,0 mg/dL, é frequentemente associada a sinais e sintomas clínicos que exigem tratamento. Cerca de 2% dos pacientes hospitalizados apresentam níveis séricos de Pi inferiores a 2 mg/dL de acordo com algumas estimativas. A hipofosfatemia é encontrada mais frequentemente entre pacientes alcoólicos, e até 10% dos pacientes internados devido a alcoolismo crônico apresentam hipofosfatemia.

► Patogenia

Três tipos de anormalidade fisiopatológica podem causar hipofosfatemia e depleção corporal total de Pi: menor absorção intestinal de Pi, aumento das perdas urinárias de Pi e deslocamento desse íon do compartimento extracelular para o intracelular (Quadro 7.2). As combinações de tais distúrbios são comuns. As causas e os mecanismos da hipofosfatemia moderada são apresentados no Quadro 7.2, e as condições clínicas associadas à hipofosfatemia grave estão listadas no Quadro 7.3.

Quadro 7.2 Causas da hipofosfatemia moderada e/ou depleção de fosfato

Menor absorção intestinal

Anormalidades do metabolismo da vitamina D
Uso abusivo de antiácidos
Má absorção
Alcoolismo
Inanição — fome, anorexia nervosa, alcoolismo

Aumento das perdas urinárias

Alcoolismo
Hiperparatireoidismo
Defeitos tubulares renais — síndrome de Fanconi, doença de Dent, hipomagnesemia, pós-transplante, intolerância à frutose
Hipofosfatemia ligada ao X, hipofosfatemia autossômica dominante
Osteomalacia oncogênica
Síndrome de McCune-Albright (SMA) e displasia fibrosa (DF)
Cetoacidose diabética
Acidose metabólica ou respiratória
Alcalose respiratória
Fármacos: calcitonina, diuréticos, glicocorticoides, bicarbonato, agonistas
Expansão do volume de líquido extracelular

Deslocamento transcelular do espaço extracelular para o intracelular

Alcalose respiratória
Leucemia (crise blástica)
Recuperação da acidose metabólica, comumente cetoacidose diabética
Recuperação da hipotermia
Repleção nutricional — síndrome de realimentação
Sepse, especialmente por bactérias Gram-negativas
Intoxicação por salicilatos
Açúcares — glicose, frutose, glicerol
Insulinoterapia
Síndrome do “osso faminto” após paratireoidectomia

Quadro 7.3 Fatores de risco para hipofosfatemia grave e/ou depleção de fosfato

Abstinência de álcool

Reposição nutricional em pacientes de risco

Anorexia nervosa e outros transtornos alimentares
Inanição devido à fome, negligência, alcoolismo, má absorção, prisioneiros de guerra
AIDS e outras infecções crônicas
Perda de peso maciça para obesidade mórbida

Tratamento da cetoacidose diabética

Doença grave

Sepse
Pós-traumatismo
Queimaduras extensas

A. Menor absorção intestinal

1. Deficiência de vitamina D (Quadro 7.2) — As dietas deficientes em vitamina D levam ao distúrbio metabólico conhecido como raquitismo em crianças ou osteomalacia em adultos. O raquitismo resulta em deformidades graves do osso devido ao rápido crescimento, as quais se caracterizam por áreas de amolecimento do crânio, conhecidas como cranio-tabes e proeminência ou protuberância costondral (conhecida como rosário raquítico). O tórax torna-se habitualmente achatado, enquanto o externo pode ficar saliente, formando o denominado “peito de pombo”. A expansão torácica pode ficar acentuadamente reduzida, com o comprometimento da função respiratória. A cifose é um achado comum. Ocorre notável aumento das articulações, particularmente dos punhos e tornozelos, com arqueamento anterior característico das pernas, e pode-se observar também a ocorrência de fraturas “em galho verde”. Nos adultos, os sintomas não são tão notáveis e caracterizam-se, habitualmente, por dor óssea, fraqueza, áreas radiotransparentes e pseudofraturas, representando estas últimas fraturas de estresse, em que o processo normal de consolidação se mostra comprometido devido a defeito de mineralização. Pode-se verificar a presença de hipocalcemia leve; todavia, a hipofosfatemia constitui a alteração bioquímica mais frequente. Essa anormalidade metabólica responde bem à administração de pequenas quantidades de vitamina D.

A deficiência de vitamina D está se tornando comum na sociedade ocidental, especialmente em pacientes idosos que não consomem alimentos enriquecidos em vitaminas ou que não têm uma exposição adequada à luz solar. Trata-se de um importante problema, distinto da deficiência de calcitriol na DRC, o que se deve à recente descoberta da 1 α -hidroxilase extrarrenal, que contribui para a função celular de muitos órgãos, como as células hematopoiéticas e glândulas paratireoides.

2. Raquitismo resistente à vitamina D — Trata-se de formas de raquitismo refratário à vitamina D, de herança recessiva. As condições caracterizam-se por hipofosfatemia, hipocalcemia, níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, bem como, algumas vezes, aminoacidúria generalizada e lesões ósseas graves. Foram caracterizadas duas formas principais de raquitismo dependente

de vitamina D. O tipo I é causado por mutação no gene que converte a 25-hidroxivitamina D em 1,25-diidroxicolecalciferol, a enzima 1 α -hidroxilase renal. Essa condição responde a doses muito grandes de vitaminas D₂ e D₃ (100 a 300 vezes as necessidades normais de doses fisiológicas), entretanto 0,5 a 1,0 μ g/dia de 1,25-diidroxicolecalciferol é suficiente.

O tipo II caracteriza-se por uma resistência do órgão-alvo ao 1,25-diidroxicolecalciferol. Os níveis plasmáticos de 1,25-diidroxicolecalciferol se encontram elevados. Este achado, em associação a evidências radiográficas e sinais bioquímicos de raquitismo, implica a resistência do tecido-alvo ao 1,25-diidroxicolecalciferol. O raquitismo resistente à vitamina D tipo II hereditário é uma doença genética que afeta o receptor de vitamina D (VDR). Os defeitos celulares encontrados em pacientes com raquitismo resistente à vitamina D tipo II são heterogêneos, fornecendo, em parte, uma explicação para as diferentes manifestações clínicas desse distúrbio. O tratamento requer grandes doses farmacológicas de cálcio, que superam os defeitos do receptor e mantêm a remodelagem óssea.

3. Abuso de antiácidos e má absorção (Quadro 7.2) — A hipofosfatemia grave e a depleção de fosfato podem resultar do uso excessivo de antiácidos orais, que se ligam ao fosfato, habitualmente para a doença ulcerosa péptica. Os pacientes tratados dessa maneira podem desenvolver osteomalacia e graves sintomas esqueléticos devido à deficiência de fósforo. A má absorção intestinal pode causar hipofosfatemia e depleção de fosfato através da má absorção de Pi e vitamina D, bem como das maiores perdas urinárias de Pi em consequência do hiperparatireoidismo secundário induzido pela má absorção de cálcio.

4. Álcool e abstinência de álcool (Quadros 7.2 e 7.3) — O uso abusivo de álcool constitui uma causa comum da hipofosfatemia, que pode ser grave (Quadro 7.2) devido a um aporte insuficiente e a perdas excessivas. O aporte insuficiente resulta de deficiências dietéticas, uso de antiácidos e vômitos. Foi também constatado que os pacientes com alcoolismo apresentam uma variedade de defeitos da função tubular renal, como a diminuição do limiar para a excreção de fosfato, reversíveis com a abstinência. O etanol aumenta a excreção urinária de Pi, e tende a ocorrer fosfatúria pronunciada durante episódios de cetoacidose alcoólica. Como esses pacientes frequentemente não se alimentam o suficiente, é comum a ocorrência de cetonúria. Episódios repetidos de cetoacidose catabolizam os fosfatos orgânicos no interior das células e causam fosfatúria através de mecanismos análogos aos observados na cetoacidose diabética. O alcoolismo crônico também pode causar deficiência de magnésio e hipomagnesemia, que podem provocar fosfatúria e depleção de Pi, particularmente no músculo esquelético.

5. Reposição nutricional: nutrição oral, enteral e parenteral (Quadro 7.3) — A reposição nutricional do paciente desnutrido implica o suprimento de calorias, proteínas e outros nutrientes em quantidades suficientes para possibilitar o acréscimo acelerado de tecido. No decorrer deste processo, a captação e a utilização pelas células de Pi aumentam. Quando são fornecidas quantidades insuficientes de Pi, podem ocorrer um estado agudo de hipofosfatemia grave e depleção intracelular de Pi, com graves consequências clínicas e metabólicas. Esse

tipo de hipofosfatemia foi observado em pacientes desnutridos submetidos a nutrição parenteral e após realimentação de prisioneiros de guerra.

B. Aumento das perdas urinárias

1. Hiperparatireoidismo — O hiperparatireoidismo primário (Quadro 7.2) é uma entidade comum na medicina clínica. O PTH é secretado além das necessidades fisiológicas para a homeostasia do mineral devido a um adenoma ou hiperplasia das glândulas paratireoides, o que resulta em menor reabsorção de fósforo pelo rim, e as perdas urinárias de fósforo levam à hipofosfatemia. O grau de hipofosfatemia varia de modo considerável, visto que a mobilização de fósforo pela estimulação da remodelagem óssea atenua, em parte, a hipofosfatemia. O hiperparatireoidismo secundário associado à função renal normal tem sido observado em pacientes com anormalidades gastrointestinais, resultando em má absorção de cálcio. Tais pacientes podem apresentar baixos níveis séricos de cálcio e fósforo. Nesses pacientes, a hipocalcemia é responsável pela maior liberação de PTH. A diminuição da absorção intestinal de fósforo como resultado da doença gastrointestinal primária pode contribuir para a redução dos níveis séricos de fósforo. Em geral, os referidos pacientes apresentam perdas urinárias de fósforo desproporcionais à hipofosfatemia, diferente dos pacientes que apresentam má absorção predominante de fósforo, sem hiperparatireoidismo secundário, nos quais a excreção urinária de fósforo encontra-se baixa.

2. Defeitos tubulares renais — Várias condições caracterizadas por defeitos isolados ou múltiplos no transporte tubular de íons foram identificadas, em que a reabsorção de fósforo encontra-se diminuída. Na síndrome de Fanconi, os pacientes excretam não apenas maior quantidade de fósforo na urina como também maiores quantidades de aminoácidos, ácido úrico e glicose, resultando em hipouricemia e hipofosfatemia. Na doença de Dent, ocorre mutação de um canal de cloreto de transporte vesicular no túbulo proximal, o CLCN5, o que resulta em hipercalcúria e hipofosfatemia. Existem outras condições nas quais foi constatado um defeito isolado no transporte tubular renal de fósforo, como, por exemplo, na intolerância à frutose, um distúrbio autossômico recessivo. Após transplante renal, um defeito tubular renal adquirido é responsável pela persistência da hipofosfatemia em alguns pacientes. Estudos realizados em pacientes após transplante demonstraram que uma substância semelhante à fosfatona é responsável pela hipofosfatemia pós-transplante. A hipofosfatemia é importante, visto que estudos recentes a implicaram na deficiência de osteoblastos, contribuindo para o desenvolvimento de osteoporose.

3. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) e raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR) — Esses distúrbios hereditários caracterizam-se por hipofosfatemia, menor reabsorção de fósforo pelo túbulo renal, menor absorção de cálcio e fósforo pelo trato gastrointestinal, assim como graus variáveis de raquitismo ou osteomalacia. Os pacientes com tais distúrbios exibem níveis normais ou reduzidos de 1,25-diidroxicolecalciferol (que deveriam estar elevados devido à hipofosfatemia) e transporte reduzido de fosfato de Na no túbulo proximal,

na presença de hipofosfatemia grave. O gene da hipofosfatemia ligada ao X não é a proteína de transporte de Pi em si, mas um gene denominado PHEX, que codifica uma endopeptidase neutra presumivelmente responsável pela degradação de um grupo de novos hormônios identificados como fatores fosfatúricos sistêmicos, as “fosfatoninas”. O produto gênico PHEX defeituoso no raquitismo XLH permite que uma fosfatonina, mais provavelmente FGF23, iniba a absorção renal de fosfato apesar da hipofosfatemia persistente. A FGF23 foi identificada como substância causal no ADHR.

4. Osteomalacia oncogênica — Essa entidade caracteriza-se por hipofosfatemia em associação a tumores mesenquimatosos. Os pacientes exibem osteomalacia no exame histomorfológico de biópsias ósseas, perda renal de fósforo e acentuada redução dos níveis de 1,25-diidroxivitamina D₃. Fatores humorais circulantes foram identificados a partir de tumores de pacientes com hemangiopericitomas, que inibem o transporte renal de fosfato e que se acredita sejam a causa desta síndrome.

5. Cetoacidose diabética (Quadros 7.2 e 7.3) — Os pacientes com diabetes melito bem-controlado não apresentam perdas excessivas de fosfato. Entretanto, na presença de hiperglicemia, poliúria e acidose, ocorre perda de quantidades excessivas de Pi na urina. Na cetoacidose, os componentes orgânicos intracelulares tendem a ser degradados, liberando uma grande quantidade de Pi no plasma, subsequentemente perdida na urina. Este processo, associado a maior diurese osmótica de Pi secundária à glicosúria, cetonúria e poliúria, pode causar grandes perdas urinárias de Pi e depleção subsequente. Os níveis plasmáticos de Pi se mostram habitualmente normais ou ligeiramente elevados no paciente cetótico a despeito das perdas urinárias excessivas, devido ao grande e contínuo deslocamento de Pi das células para o plasma. Entretanto, com a administração de insulina e líquidos, bem como a correção da cetoacidose, os níveis séricos e urinários de Pi podem cair acentuadamente. Apesar do aparecimento de hipofosfatemia durante o tratamento, os pacientes previamente bem controlados com cetoacidose diabética de apenas alguns dias de duração quase nunca apresentam deficiência grave de fósforo. O nível sérico de Pi raramente cai abaixo de 1,0 mg/dℓ nesses pacientes. A administração de sais contendo Pi não melhora a utilização da glicose nem reduz as necessidades de insulina ou o tempo de recuperação da cetoacidose. Por conseguinte, a terapia com Pi deve ser reservada aos pacientes com concentração sérica de Pi < 1,0 mg/dℓ.

6. Outras perdas urinárias — Anormalidades no processamento tubular do fosfato também foram implicadas na gênese da hipofosfatemia grave induzida por acidose sistêmica, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipotireoidismo e hipercalcemia humoral de neoplasias malignas. Durante a fase de recuperação de queimaduras graves (Quadro 7.3), pode ocorrer hipofosfatemia secundária à diurese maciça com fosfatúria.

C. Deslocamento transcelular

1. Alcalose respiratória — A hiperventilação durante períodos prolongados de tempo pode deprimir o nível sérico de Pi para

valores abaixo de 1,0 mg/dℓ, o que é importante em pacientes com abstinência alcoólica, que apresentam hiperventilação concomitante e depleção do Pi. Um grau semelhante de alcalemia induzida pela infusão de bicarbonato deprime apenas levemente a concentração de Pi. Os efeitos hipofosfatêmicos combinados da alcalose respiratória e alcalose metabólica podem ser pronunciados.

A hipofosfatemia grave é comum em pacientes com queimaduras extensas (Quadro 7.3). Em geral, aparece vários dias após a lesão. O fósforo é quase indetectável na urina. A hipofosfatemia pode resultar de perdas por translocação, de alcalose respiratória ou de outros fatores.

2. Leucemia (crise blástica) — A leucemia avançada acen-tuadamente proliferativa (crise blástica), com contagens totais de leucócitos superiores a 100.000, é associada à hipofosfatemia grave, o que parece resultar da captação excessiva de fósforo pelas células em rápida multiplicação.

► Prevenção

A prevenção das condições predisponentes constitui a abordagem mais eficaz para a hipofosfatemia. Os pacientes submetidos a nutrição parenteral total devem receber uma dose de manutenção diária de Pi de 1.000 mg em 24 h, com aumentos de acordo com as necessidades dos estados clínicos e metabólicos. Os pacientes alcoólicos e os desnutridos que recebem líquidos intravenosos, particularmente contendo glicose, devem receber suplementação de Pi, principalmente se for observada a presença de hipofosfatemia.

► Achados clínicos

A hipofosfatemia grave com deficiência de fósforo pode causar distúrbios disseminados. Existem pelo menos oito efeitos bem-estabelecidos da hipofosfatemia grave (Quadro 7.4), cujos sinais e sintomas podem estar relacionados a uma diminuição do 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos. Tal alteração está associada a maior afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, portanto, à hipoxia tecidual. Observa-se também uma diminuição no conteúdo tecidual de ATP, e, conseqüentemente, ocorre redução na disponibilidade de compostos de fosfato ricos em energia para a função celular.

A. Sistema nervoso central

Alguns pacientes com hipofosfatemia grave exibem sintomas compatíveis com encefalopatia metabólica. Podem apresentar, em sequência, irritabilidade, apreensão, fraqueza, dormência, parestesias, disartria, confusão mental, obnubilação, convulsões e coma. Diferente do *delirium tremens*, a síndrome não inclui alucinações. Os pacientes com hipofosfatemia muito grave podem exibir lentificação difusa do eletroencefalograma.

B. Sistema hematopoiético

Uma redução no conteúdo eritrocitário de 2,3-difosfoglicerato e ATP leva a um aumento da rigidez da célula e, em raros

Quadro 7.4 Consequências da hipofosfatemia grave

Disfunção do sistema nervoso central — encefalopatia, convulsões, *delirium*, coma, parestesias
 Disfunção dos eritrócitos — hemólise, hipoxia tecidual
 Disfunção dos leucócitos — aumento da suscetibilidade a infecção
 Disfunção plaquetária — trombocitopenia, hemorragia
 Disfunção do músculo esquelético — fraqueza, falência respiratória, rabdomiólise
 Disfunção do músculo cardíaco — miocardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva
 Doença óssea — osteomalacia/raquitismo
 Acidose metabólica

casos, hemólise, geralmente provocada por estresse sobreposto às necessidades metabólicas do eritrócito, como acidose metabólica grave ou infecção. Quando ocorre hemólise, observa-se invariavelmente uma redução do conteúdo de ATP. A disfunção dos leucócitos/macrófagos pode ser demonstrada *in vitro*, usando células com depleção do Pi. A sugestão de que uma predisposição a infecção, comumente observada em pacientes submetidos a hiperalimentação intravenosa, possa estar relacionada, em parte, à hipofosfatemia ainda não foi comprovada. A hipofosfatemia compromete a função dos granulócitos, interferindo na síntese do ATP. Na hipofosfatemia experimental, observa-se um aumento no diâmetro das plaquetas, sugerindo uma redução do tempo de sobrevivência das plaquetas, bem como acentuada aceleração do desaparecimento das plaquetas do sangue, o que leva à trombocitopenia e megacariocitose reativa. Além disso, há o comprometimento da retração do coágulo e tendência hemorrágica, acometendo especialmente o intestino e a pele.

C. Sistema musculoesquelético

1. Miopatia e rabdomiólise — O tecido muscular necessita de grandes quantidades de ligações de alta energia (ATP, fosfato de creatina) e oxigênio para a sua contração, manutenção do potencial de membrana e outras funções. A privação do Pi leva à lesão das células musculares, que se caracteriza por uma diminuição do Pi intracelular, bem como aumento da água, do sódio e do cloreto. No alcoolismo crônico, foi observada uma relação aparente entre a hipofosfatemia e a miopatia alcoólica. As manifestações clínicas musculares da síndrome de deficiência de Pi consistem em mialgia, fraqueza objetiva e miopatia, com achados patológicos de edema intracelular e potencial de membrana do músculo em repouso subnormal na eletromiografia. Nos pacientes com deficiência de Pi preexistente que desenvolvem hipofosfatemia aguda, pode ocorrer rabdomiólise. A hipofosfatemia e a deficiência de fosfato podem estar associadas a elevações nos níveis sanguíneos de creatinofosfoquinase.

2. Osso — Foram relatados defeitos esqueléticos em associação à depleção do Pi de diferentes causas. Basta afirmar aqui que a depleção de fosfato está associada a raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos. Entretanto, a descoberta das fosfatinas, especialmente do FGF23, demonstra que a osteomalacia

é mais do que apenas uma hipofosfatemia levando à diminuição da mineralização, porém um comprometimento da função dos osteoblastos devido às ações do FGF23 ou de outros fatores que contribuem diretamente para o comprometimento da mineralização.

D. Sistema cardiovascular

A hipofosfatemia grave é associada a miocardiopatia, caracterizada por baixo débito cardíaco, diminuição da velocidade de ejeção ventricular e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Uma diminuição no conteúdo de Pi, ATP e fosfato de creatina no miocárdio parece estar na base do comprometimento da contratilidade miocárdica. Durante a depleção do fósforo, a pressão arterial pode se mostrar baixa, e a resposta pressora a agonistas vasoconstritores de ocorrência natural, como norepinefrina ou angiotensina II, encontra-se reduzida.

E. Efeitos renais da hipofosfatemia e da depleção do fosfato

A hipofosfatemia grave e a depleção do fosfato afetam o equilíbrio e as concentrações séricas de vários eletrólitos, o que pode produzir alterações da função cardiovascular, conforme descrito anteriormente, e, visto que a hemodinâmica renal afeta os processos de transporte tubular renal e leva a alterações pronunciadas no metabolismo das células renais. Esses distúrbios estão relacionados no Quadro 7.5.

Transporte tubular

A. CÁLCIO — Ocorre acentuado aumento da excreção urinária de cálcio durante a depleção do fosfato, proporcional à gravidade da depleção do fosfato e ao grau de hipofosfatemia.

B. FOSFATO — A restrição dietética e a depleção do Pi estão associadas a um aumento da reabsorção tubular renal do Pi. A excreção urinária do Pi declina poucas horas após a redução de seu aporte nutricional, e o Pi quase desaparece da urina em 12 dias. As alterações na reabsorção tubular renal do Pi ocorrem antes de um declínio detectável nos níveis séricos de Pi. A adaptação

Quadro 7.5 Efeitos renais da hipofosfatemia**Diminuição da taxa de filtração glomerular****Anormalidades metabólicas**

Diminuição da gliconeogênese
 Resistência à insulina
 Hipoparatiroidismo, redução do cAMP urinário
 Maior produção de 1,25-diidroxitamina D₃

Anormalidades do transporte

Hipercaliúria
 Diminuição do transporte tubular proximal de sódio
 Hipermagnesiúria
 Hipofosfatúria
 Bicarbonatúria
 Glicosúria

a uma redução do suprimento de Pi constitui uma resposta direta do túbulo proximal, tornando este segmento do néfron resistente à maioria dos estímulos fosfatúricos, como o PTH. Agudamente, a depleção do Pi provoca aumento na expressão de cotransportadores de fosfato de sódio na membrana apical, provavelmente através da inserção de proteínas transportadoras preexistentes do reservatório endossômico. Cronicamente, o aumento na expressão dos transportadores também ocorre através da síntese de novas proteínas transportadoras. A adaptação a um suprimento reduzido de Pi não depende das respostas celulares ao PTH. Os mecanismos de sinalização responsáveis pela adaptação não são conhecidos.

C. ACIDOSE METABÓLICA — A hipofosfatemia grave com deficiência de Pi pode resultar em acidose metabólica através de três mecanismos. Em primeiro lugar, a hipofosfatemia grave está geralmente associada a uma redução proporcional da excreção de Pi na urina, limitando, assim, a excreção de hidrogênio como ácido titulável. Em segundo lugar, se o tampão de Pi for inadequado, a secreção de ácido dependerá da produção de amônia e de sua conversão em íon amônio. A produção de amônia mostra-se gravemente deprimida na deficiência de Pi. O terceiro mecanismo consiste na diminuição da reabsorção tubular renal de bicarbonato.

► Tratamento

O tratamento apropriado da hipofosfatemia e da depleção do Pi requer a identificação das causas subjacentes, o tratamento com Pi suplementar, quando necessário, e a prevenção da recidiva do problema através da correção das causas subjacentes. Os sinais e sintomas da depleção do Pi podem variar, são inespecíficos e, em geral, observados em pacientes com múltiplos problemas, como os encontrados na unidade de terapia intensiva, o que dificulta a identificação da depleção do Pi como a causa das manifestações clínicas, e a depleção do Pi frequentemente passa despercebida. A hipofosfatemia leve secundária à redistribuição, com níveis plasmáticos de Pi superiores a 2 mg/dL, é transitória e não requer tratamento. Nos casos de hipofosfatemia moderada, associada à depleção do Pi (nível sérico de Pi superior a 1,0 mg/dL em adultos ou 2,0 mg/dL em crianças), deve-se administrar uma suplementação de Pi, além de tratar a causa da hipofosfatemia. O leite representa uma excelente fonte de fósforo, visto que contém 1 g (33 mmol) de Pi por litro. O leite desnatado pode ser mais bem tolerado do que o leite integral, especialmente nas crianças e nos pacientes desnutridos, devido à intolerância concomitante à lactose ou gordura. Alternativamente, podem-se administrar comprimidos de sal de sódio ou potássio, que contêm 250 mg de Pi por comprimido. O Pi oral pode ser administrado de até 3 g/dia (*i. e.*, 3 comprimidos a cada 6 h). Os níveis séricos de Pi aumentam e atingem 1,5 mg/dL 60 a 120 min após a ingestão de 1.000 mg de Pi. Uma solução para enema, composta de fosfato

de sódio tamponado, também pode ser usada em uma dose de 15 a 30 mL, 3 ou 4 vezes/dia.*

A hipofosfatemia grave com níveis séricos inferiores a 0,5 mg/dL só ocorre quando há uma perda cumulativa efetiva de mais de 3,3 g de Pi. Quando assintomática, é habitualmente suficiente uma reposição oral com um total de 6 a 10 g de Pi (1 a 3 g de Pi/dia) durante alguns dias. A hipofosfatemia sintomática indica que o déficit efetivo de Pi ultrapassa 10 g. Nestes casos, são administrados 20 g de Pi distribuídos em um período de 1 semana (até 3 g/dia). Os pacientes com deficiência de Pi toleram doses substancialmente mais altas de Pi oral sem efeitos colaterais, como diarreia, do que os indivíduos normais. Entretanto, os pacientes com hipofosfatemia sintomática grave incapazes de ingerir alimentos podem ser tratados de maneira segura com 1 g de Pi IV em 1 L de líquido durante 8 a 12 h. Essa quantidade mostra-se habitualmente suficiente para elevar o nível sérico de Pi para 1,0 mg/dL. É raro que a hipofosfatemia provoque distúrbios metabólicos com níveis séricos de Pi > 1,0 mg/dL, de modo que a reposição parenteral integral não é necessária nem desejável. O tratamento com fosfato pode resultar em diarreia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperpotassemia, efeitos colaterais que podem ser evitados pela atenção cuidadosa nas doses de fósforo.

► Agradecimentos

Este trabalho foi sustentado pelas bolsas DK59602, AR41677 e DK09976 do NIH, bem como por uma bolsa da Johnson e Johnson.

Amanzadeh J, Reilly RF Jr: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(3):136.

Bellasi A *et al.*: Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodial Int* 2006;10(3):225.

Gaasbeek A, Meinders AE: Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1094.

Kuhlmann MK: Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int* 2006;10(4):338.

Liu S *et al.*: Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(4):329.

Quarles LD: FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:1.

Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1.

* N.R.T.: no Brasil, existe disponível enema contendo 16 g de fosfato monobásico de sódio (NaH_2PO_4) e 6 g de fosfato dibásico de sódio (NaH_2PO_4). Alternativamente, pode ser encontrado como ampolas contendo uma mistura de KH_2PO_4 e K_2HPO_4 , contendo 5,74 mEq/g e 7,35 mg/g, respectivamente.

Distúrbios do balanço do magnésio: hipomagnesemia e hipermagnesemia

Meryl Waldman, MD, e Sidney Kobrin, MD

8

DISTÚRBIOS DO BALANÇO DO MAGNÉSIO

► Considerações gerais

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante e o quarto cátion mais comum no corpo humano. Desempenha um papel essencial numa variedade de processos celulares, como atividades enzimáticas envolvendo o trifosfato de adenosina (ATP), o metabolismo energético, a síntese dos ácidos nucleicos e proteínas, a regulação dos canais iônicos e a estabilização das estruturas da membrana. A importância do magnésio no organismo reflete-se nos diversos efeitos clínicos que acompanham os distúrbios da homeostasia do magnésio. O adulto de constituição média possui aproximadamente 24 g (1 mol, 2.000 mEq) de magnésio. O magnésio é armazenado predominantemente no osso (55 a 60%) assim como nos compartimentos intracelulares do músculo (20%) e tecidos moles (20%), e a sua permuta com o magnésio extracelular ocorre muito lentamente. Por conseguinte, o magnésio ósseo e o intracelular não são um tampão efetivo no contexto da perda aguda do magnésio extracelular.

Cerca de 1% do magnésio corporal total encontra-se no líquido extracelular (LEC) e é composto de três frações: 60 a 65% na forma livre, ionizada e fisiologicamente ativa; 30% na forma ligada a proteínas; e o restante complexado com citrato, fosfato e outros ânions. Na prática clínica, o estoque do magnésio pode ser avaliado pela determinação do magnésio sérico total. As concentrações séricas de magnésio encontram-se normalmente na faixa de 1,7 a 2,3 mg/dL (1,4 a 2,1 mEq/L). Em virtude da natureza intracelular desse cátion, as concentrações séricas de magnésio não refletem bem o estoque corporal total.

O aporte diário de magnésio na dieta norte-americana típica é, em média, de 300 a 360 mg/dia. As fontes alimentares de magnésio são os vegetais verdes, nozes e grãos integrais, bem como algumas carnes e frutos do mar. Cerca de 30 a 40% do magnésio dietético são absorvidos no intestino, principalmente pelo intestino delgado, com absorção de menores quantidades no cólon. Existe algum magnésio nas secreções intestinais (aproximadamente 20 a 40 mg); todavia, em circunstâncias normais, sua contribuição para a eliminação global do magnésio é mínima;

entretanto, essas perdas podem tornar-se bastante substanciais nos estados de diarreia ou na presença de fistulas biliares.

O rim é o principal órgão responsável pela homeostasia do magnésio. Cerca de 70 a 80% (2,4 g) do magnésio sérico total são filtrados pelos rins. Em circunstâncias normais, 95 a 97% são reabsorvidos pelos túbulos. A concentração plasmática de magnésio constitui o mais importante determinante da excreção renal de magnésio. Menos de 5% (120 mg) são normalmente excretados na urina. Entretanto, a hipomagnesemia resulta em conservação de magnésio pelos rins normais, levando a uma excreção fracionada de menos de 0,5% (12 mg) por dia. Por outro lado, os rins aumentam a excreção de magnésio para aproximar-se da carga filtrada durante períodos de maior aporte ou de administração de magnésio em excesso.

Diferente de muitos dos outros eletrólitos (*i. e.*, Na^+ , K^+ e Ca^{2+}), o controle da reabsorção de magnésio não parece ser rigorosamente regulado por um hormônio específico. O paratormônio, a calcitonina, a vitamina D, o glucagon, o hormônio antidiurético, a aldosterona, os esteroides sexuais e os agonistas β -adrenérgicos podem afetar o processamento do magnésio em estudos experimentais, porém não se sabe se estes efeitos têm um papel importante nos seres humanos.

Enquanto o túbulo proximal constitui o principal local de reabsorção de outros íons, apenas uma pequena porcentagem (15 a 25%) do magnésio filtrável sofre reabsorção neste segmento. O transporte do magnésio no túbulo proximal é passivo, impulsionado pelo fluxo de fluido, e depende da reabsorção de sódio. Os fatores que afetam a reabsorção de sódio (*i. e.*, expansão do volume) também podem afetar a do magnésio. A maior parte da reabsorção de magnésio (60 a 70%) ocorre no ramo ascendente espesso (RAE) cortical da alça de Henle. Neste local também, a reabsorção de magnésio é um processo paracelular passivo que depende da reabsorção de sódio. A força propulsora para a reabsorção de magnésio (e cálcio) é o potencial elétrico lúmen-positivo gerado pela reabsorção de cloreto de sódio através do cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, em combinação com a atividade coordenada da $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ basolateral, um canal de cloreto e um canal de potássio da membrana apical. A ocorrência de distúrbios dessa atividade coordenada em qualquer local (como no caso da administração de diuréticos de alça ou

defeitos hereditários/síndrome de Bartter) irá abolir o gradiente lúmen-positivo necessário para impulsionar a reabsorção de magnésio, resultando, assim, em perda de magnésio.

O canal de potássio pode ser secundariamente inibido pela ativação do receptor-sensor de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (CaSR), o qual se liga tanto ao magnésio quanto ao cálcio, o que vem explicar a perda de magnésio observada no contexto da hipercalcemia, a qual aumenta a ativação desse receptor. Se o gradiente transepitelial positivo for gerado, a reabsorção paracelular de magnésio (e cálcio) irá ocorrer passivamente, facilitada pela proteína da junção fechada, a paracelina-1 (claudina-16). A constatação de que tanto o cálcio quanto o magnésio seguem o seu trajeto paralelamente através do mesmo canal nessa parte do néfron explica por que os distúrbios que levam ao desenvolvimento de hipermagnesúria provocam simultaneamente hipercalcúria. O(s) mecanismo(s) da reabsorção de magnésio no túbulo contorcido distal (TCD) não está(ão) tão bem elucidado(s). Embora o néfron distal responda por apenas cerca de 5 a 10% da reabsorção de magnésio, desempenha um importante papel ao determinar a concentração urinária final de magnésio. A reabsorção é ativa e transcelular, sendo provavelmente mediada por canais seletivos de Mg^{2+} e por um trocador de $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ na membrana basolateral.

HIPOMAGNESEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Nível sérico de magnésio $< 1,5 \text{ mg/dL}$.
- ▶ Um nível sérico normal de magnésio não exclui o diagnóstico de depleção corporal total de magnésio.
- ▶ A hipomagnesemia é um distúrbio relativamente comum, observado em 12% dos pacientes hospitalizados e até 60 a 65% dos pacientes na unidade de tratamento intensivo (UTI).
- ▶ As evidências sugerem que a presença de hipomagnesemia na população de pacientes de UTI está associada a um aumento da morbidade e mortalidade.
- ▶ Existem dados divergentes quanto aos benefícios da prevenção da hipomagnesemia, das possíveis estratégias de tratamento preventivo e mesmo do nível de hipomagnesemia que exige suplementação.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A diversidade dos processos celulares nos quais o magnésio atua reflete-se na diversidade de sintomas atribuídos à sua deficiência (Quadro 8.1). A hipomagnesemia pode ser assintomática, particularmente se for leve e de desenvolvimento lento. A hipomagnesemia grave, especialmente se surgir rapidamente, pode estar associada a sinais e sintomas relacionados com disfunções cardiovascular, neuromuscular e do sistema nervoso central (SNC).

Quadro 8.1 Resumo das principais manifestações clínicas da hipomagnesemia

Gerais	Apatia, depressão, confusão mental, anorexia
Cardiovasculares	Arritmias cardíacas (<i>torsade de pointes</i> , ventriculares e supraventriculares) Aumento da sensibilidade aos digitálicos Alterações do ECG: alargamento de QRS, prolongamento dos intervalos PR/QR, alterações da onda T
Neuromusculares	Sinal de Chvostek e Trousseau Fasciculações e câibras musculares Tetania Convulsões Fraqueza muscular Obnubilação
Anormalidades eletrolíticas	Hipopotassemia Hipocalcemia

O magnésio regula diversos canais iônicos cardíacos, como o canal de cálcio e as correntes de saída de potássio. A redução do magnésio citosólico no miocárdio pode levar a uma redução do potencial de ação e aumento da suscetibilidade a taquiarritmias, particularmente de origem ventricular (como *torsade de pointes*, taquicardia ventricular monomórfica e fibrilação ventricular), o que é particularmente verdadeiro nos pacientes em estado crítico e no contexto do infarto agudo do miocárdio, da insuficiência cardíaca congestiva ou após cirurgia de derivação cardiopulmonar. A hipomagnesemia pode aumentar o grau de cardiotoxicidade digitálica, visto que tanto os glicosídeos cardíacos quanto a depleção do magnésio reduzem o potássio intracelular através da inibição da $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$. As alterações do ECG associadas à hipomagnesemia consistem em alargamento progressivo do complexo QRS, prolongamento do intervalo PR e anormalidades da morfologia da onda T.

A hipomagnesemia aumenta a contração da musculatura esquelética e retarda o relaxamento muscular. Por conseguinte, os pacientes afetados podem desenvolver sinais de irritabilidade neuromuscular, como tremor, espasmo muscular, sinais de Trousseau e de Chvostek, bem como tetania franca. Estes sinais podem ser exacerbados por anormalidade eletrolítica coexistente, como hipocalcemia. Os pacientes também podem apresentar *delirium*, coma ou convulsões.

Os distúrbios eletrolíticos associados à depleção sintomática de magnésio consistem em hipopotassemia e hipocalcemia, ambas as quais podem ser refratárias ao tratamento, a não ser que o déficit de magnésio subjacente seja corrigido. A hipopotassemia que acompanha frequentemente a hipomagnesemia pode ser devida a (1) um efeito direto da hipomagnesemia sobre os canais de potássio na alça de Henle (e, talvez, no túbulo coletor cortical), devido ao comprometimento da $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ dependente de Mg, resultando em perda renal de potássio; e (2) distúrbios subjacentes (*i. e.*, diarreia, diuréticos), que causam simultaneamente perda de magnésio e potássio. A hipocalcemia

que frequentemente acompanha a depleção grave de magnésio deve-se ao efeito supressor da hipomagnesemia sobre a secreção das paratireoides, bem como à resistência esquelética ao paratormônio (PTH). Além disso, foram observados baixos níveis plasmáticos de calcitriol (1,25-diidroxivitamina D) nos estados de hipomagnesemia, que podem contribuir para a queda observada nas concentrações de cálcio.

A depleção do magnésio com normomagnesemia (depleção corporal total do magnésio em pacientes com normomagnesemia) deve ser considerada em pacientes com risco de depleção do magnésio que apresentam manifestações clínicas compatíveis com a depleção do magnésio, como hipocalcemia ou hipopotasemia inexplicadas.

B. Achados laboratoriais

Os termos hipomagnesemia e deficiência de magnésio tendem a ser usados como sinônimos. Entretanto, como apenas uma pequena fração do magnésio é extracelular, o nível sérico de magnésio não constitui maneira confiável de avaliar a depleção corporal total do magnésio. Pode ocorrer acentuada depleção corporal total antes da observação de uma queda dos níveis séricos. Por conseguinte, um nível de magnésio normal não afasta a possibilidade de déficit de magnésio. Os indícios para o diagnóstico de depleção verdadeira do magnésio, apesar da presença de níveis normais, são hipocalcemia ou hipopotasemia persistentes inexplicadas, refratárias ao tratamento ou resposta ao tratamento empírico. O teste de retenção de magnésio, que mede a excreção urinária de magnésio em resposta a uma carga intravenosa de magnésio, também tem sido usado para avaliar o estoque do magnésio corporal total em pacientes com suspeita de hipomagnesemia. Quando as reservas de magnésio estão deficientes, maior quantidade do magnésio infundido é reabsorvida e, por conseguinte, menor quantidade é excretada na urina. Se menos de 50% do magnésio infundido forem recuperados na urina, será provável que o paciente tenha deficiência de magnésio. Todavia, esse teste não é de uso rotineiro, visto que a sua utilidade se mostra questionável, e várias condições (*i. e.*, comprometimento da função renal e perda renal de magnésio) e fármacos podem levar a resultados inválidos.

Se os exames laboratoriais confirmarem a existência de hipomagnesemia, a próxima etapa consistirá em distinguir entre as causas renais e as extrarrenais (gastrointestinais ou outras) de perda de magnésio. Uma revisão da história clínica do paciente frequentemente pode fornecer essa informação (*i. e.*, diarreia crônica, causando perdas gastrointestinais excessivas de magnésio). Se a causa não for facilmente aparente, a determinação quantitativa da excreção urinária de magnésio numa coleta de urina de 24 h ou o cálculo da excreção fracionada de magnésio (FE_{Mg}) em uma amostra de urina randômica poderão fornecer pistas. No contexto da depleção do magnésio, a conservação de magnésio pelos rins normais pode diminuir a excreção fracionada habitual do magnésio de 3% (aproximadamente 100 mg) para níveis muito baixos (*i. e.*, algumas vezes inferiores a 0,5% ou 12 mg/dia). Por conseguinte, a demonstração de uma taxa inapropriadamente alta de excreção renal de magnésio no contexto da hipomagnesemia confirma o diagnóstico de perda renal

Quadro 8.2 Diferenciação entre as causas renais e as não renais da hipomagnesemia

Teste	Crítérios para a perda renal de magnésio
Coleta de urina de 24 h para o magnésio	> 10 a 30 mg Mg/24 h
Excreção fracionada de magnésio ¹ (FE_{Mg})	> 2%
$\frac{\text{Mg urinário} \times \text{Mg plasmático}}{(0,7 \times \text{Mg plasmático}) \times \text{Cr urinária}} \times 100$	

¹A concentração plasmática de magnésio deve ser multiplicada por 0,7, visto que apenas 70% do magnésio circulante são filtrados por estarem na forma livre (não ligados à albumina).

de magnésio. O Quadro 8.2 fornece um resumo dos exames de urina e dos critérios usados para a perda renal de magnésio.

► Etiologia e diagnóstico diferencial

A hipomagnesemia possui múltiplas causas (Quadro 8.3). Quando a causa não é óbvia com base na história clínica e exame do paciente, costuma ser útil que o médico procure verificar se a causa é devida a uma redistribuição do magnésio extracelular no compartimento intracelular, a uma fonte gastrointestinal, perda urinária de magnésio ou “causas complexas”.

A determinação de baixos níveis séricos de magnésio constitui habitualmente uma indicação de depleção corporal total. Entretanto, algumas vezes a redistribuição do magnésio extracelular para o compartimento intracelular pode levar a uma diminuição do nível sérico de magnésio. A redistribuição por si só constitui uma causa incomum de hipomagnesemia significativa, mas pode desmascarar a hipomagnesemia ou exacerbá-la em pacientes com reservas marginais preexistentes. A redistribuição pode ser observada nos contextos descritos a seguir. O sequestro de magnésio no compartimento ósseo pode causar hipomagnesemia (além de hipocalcemia profunda) em alguns pacientes com hiperparatireoidismo e doença óssea grave após paratireoidectomia. Acredita-se que a súbita remoção do excesso de PTH nesse contexto resulte em cessação da reabsorção óssea com taxa contínua elevada de formação óssea. A insulina também pode impulsionar o magnésio (como o potássio) para dentro das células. Por conseguinte, a hipomagnesemia pode ser observada como parte da síndrome de realimentação, em que a administração excessiva de nutrição parenteral a um paciente desnutrido resulta em um surto de insulina endógena. De forma semelhante, a administração exógena de insulina no tratamento da cetoacidose diabética pode ter o mesmo efeito.

A hipomagnesemia pode resultar da quelação do íon magnésio, o que pode ser observado após transfusão maciça de sangue (*i. e.*, > 10 U/24 h), devido aos efeitos quelantes do citrato, particularmente quando a depuração de citrato está diminuída em decorrência de doença renal ou hepática. Além disso, pode contribuir para a hipomagnesemia observada após cirurgia, em que o au-

Quadro 8.3 Causas da hipomagnesemia

Magnésio urinário alto	Magnésio urinário baixo
1. Estados poliúricos Cetoacidose diabética Pós-necrose tubular aguda (NTA) Pós-diurese obstrutiva Após transplante renal	1. Menor aporte Desnutrição proteico-calórica Alcoolismo crônico Administração de nutrição ou líquidos isentos de Mg
2. Expansão do volume de líquido extracelular (LEC) Infusão intravenosa agressiva de solução fisiológica Hiperaldosteronismo primário	2. Perdas gastrintestinais Diarreia Fístulas Má absorção Ressecção do intestino delgado Defeito hereditário no transporte de Mg
3. Disfunção tubular adquirida Pós-necrose tubular aguda Pós-diurese obstrutiva Após transplante renal Doença intersticial crônica Síndrome do "osso faminto" Pancreatite aguda	3. Redistribuição Efeitos da insulina Correção da cetoacidose diabética Síndrome de realimentação Catecolaminas Quelação Transfusão Ácidos graxos livres após cirurgia Terapia com foscarnete Após tireoidectomia para o hipertireoidismo
4. Distúrbios hereditários de perda renal de Mg (Quadro 8.4)	4. Lactação
5. Medicamentos Diuréticos (de alça e uso crônico de tiazídicos) Cisplatina Aminoglicosídeos Anfotericina B Ciclosporina Pentamidina	5. Queimaduras
6. Etanol (multifatorial)	
7. Hipercalemia	

mento pós-operatório dos ácidos graxos livres circulantes leva à quelação do magnésio. A hipomagnesemia também pode acompanhar a hipocalcemia aguda observada na pancreatite aguda e deve-se, presumivelmente, à saponificação de ambos os cátions na gordura necrótica. Outras causas de redistribuição do magnésio extracelular para o compartimento intracelular são a alcalose metabólica e situações com níveis elevados de catecolaminas.

A. Causas gastrintestinais

Se a redistribuição for descartada, e os achados urinários compatíveis com uma conservação renal apropriada de magnésio, o trato gastrintestinal será habitualmente o responsável. A in-

dução de deficiência de magnésio em consequência de aporte nutricional inadequado não é frequente, visto que quase todos os alimentos contêm quantidades suficientes de magnésio, e a conservação renal é muito eficiente. Entretanto, a deficiência de magnésio de origem nutricional pode ser observada em alguns contextos clínicos. Foi descrita em crianças com desnutrição proteico-calórica (embora habitualmente em associação a perdas gastrintestinais, como vômitos e diarreia). Pode ser observada em pacientes hospitalizados que só recebem líquidos intravenosos ou administração prolongada de nutrição parenteral sem magnésio. Por conseguinte, foi recomendada a adição de 4 a 12 mmol de magnésio por dia à nutrição parenteral total (NPT) para prevenir a hipomagnesemia, o que é particularmente verdadeiro para os pacientes com reservas marginais de magnésio, como os com doenças debilitantes, anorexia ou consumo crônico de álcool.

Embora haja uma perda diária de apenas pequena quantidade de magnésio (aproximadamente 40 mg/dia) nas secreções intestinais, as perdas entéricas de magnésio podem ser substanciais em pacientes com fístulas gastrintestinais, cirurgia de derivação do intestino delgado ou doenças diarreicas, o que é particularmente verdadeiro quando a diarreia crônica está associada a síndromes de má absorção de gordura, em que os ácidos graxos livres no lúmen intestinal podem se combinar com o magnésio, formando sabões não reabsorvíveis. Esta saponificação limita a absorção de magnésio. A menor absorção intestinal também pode ser causada por um distúrbio hereditário raro, denominado *hipomagnesemia intestinal primária*, em que mutação no canal iônico de magnésio leva ao comprometimento do transporte ativo no intestino.

B. Perda renal de magnésio

Se a redistribuição e as causas gastrintestinais forem excluídas, e a perda renal de magnésio confirmada com base nos achados laboratoriais, a hipomagnesemia será devida a perdas renais inapropriadas de magnésio.

Os diuréticos constituem uma causa frequente da perda renal de magnésio. Os diuréticos de alça, que inibem o cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ na alça de Henle, levam à perda da diferença de potencial transepitelial positivo que impulsiona a reabsorção paracelular de cátions divalentes, resultando, assim, em magnesúria e hipercalcúria. A etiologia da perda de magnésio com o uso crônico de tiazídicos não está totalmente esclarecida. O grau de hipomagnesemia induzido pelos diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos geralmente é leve, em parte devido à contração de volume associada, que tende a aumentar a reabsorção proximal de sódio, água e magnésio.

Foi também constatado que numerosos outros fármacos levam ao comprometimento da reabsorção tubular renal de magnésio. A cisplatina, amplamente usada como agente quimioterápico no tratamento de tumores sólidos, provoca perda de magnésio em mais de 50% dos pacientes tratados, e a incidência aumenta com a dose cumulativa. A magnesúria renal continua após a interrupção do fármaco por vários meses, podendo persistir por anos. A ocorrência de perda de magnésio não se correlaciona com a insuficiência renal aguda induzida pela cisplatina. Os aminoglicosídeos, como a gentamicina,

podem induzir à magnesúria logo após o início da terapia. A magnesúria associada aos aminoglicosídeos depende da dose e é habitualmente reversível com a suspensão do fármaco. A ciclosporina, a pentamidina e a anfotericina B também causam perda renal de magnésio.

Como a maior parte do magnésio filtrado está ligada à reabsorção de cloreto de sódio, não surpreende que os fatores que aumentam a excreção urinária de sódio também promovam a excreção urinária de magnésio. A hipomagnesemia leve pode ocorrer em estados de expansão sustentada do volume de LEC, como pode ser observado em pacientes que recebem grandes quantidades de solução fisiológica intravenosa. Pode explicar também a hipomagnesemia algumas vezes observada em pacientes com hipoaldosteronismo primário. Além disso, qualquer condição que produza elevado fluxo urinário pode levar à perda de magnésio. As altas taxas de fluxo urinário podem contribuir para a hipomagnesemia nos estados de hiperglicemia não controlada com glicosúria, fase poliúrica de recuperação da necrose tubular aguda, pós-diurese obstrutiva e após transplante renal. Nestas últimas condições, os defeitos reabsortivos tubulares residuais que persistem da lesão renal primária provavelmente desempenham também importante papel na indução de perda renal de magnésio.

O processamento do magnésio igualmente pode ser afetado por outros eletrólitos. A hipercalcemia, a hipopotassemia e a depleção do fosfato podem levar à magnesúria através da inibição da reabsorção tubular do magnésio.

Foram descritos vários distúrbios hereditários de perda renal de magnésio de ocorrência rara, tendo sido recentemente, caracterizada a base genética de muitos deles. Esses distúrbios formam um grupo heterogêneo que habitualmente podem ser diferenciados uns dos outros com base na apresentação clínica e no perfil bioquímico que está resumido no Quadro 8.4. Um indício útil à localização do defeito reside no padrão de excreção do cálcio em relação à excreção do magnésio, isto é, a associação de hipermagnesúria e hipocalciúria constitui o achado patognomônico de distúrbio da função do TCD. A demonstração de uma excreção urinária elevada de magnésio na ausência de qualquer outra causa aparente estabelece o diagnóstico desses distúrbios hereditários.

C. Causas complexas

Com frequência, os alcoólicos crônicos apresentam hipomagnesemia devido a uma combinação de diversos fatores, como deficiência dietética, perdas gastrintestinais (diarreia, vômitos) e perdas renais. Estas últimas constituem um efeito direto do álcool, que pode induzir a disfunção tubular reversível, levando a uma excreção inapropriada de magnésio, que pode persistir por várias semanas após a abstinência. Os alcoólicos também são suscetíveis à pancreatite aguda, que pode contribuir para a hipomagnesemia como resultado da redistribuição do magnésio, conforme descrito anteriormente. De forma semelhante, pacientes com diabetes melito dependente de insulina podem apresentar hipomagnesemia secundária a causas complexas, particularmente no contexto da cetoacidose diabética. A perda renal de magnésio acompanha a diurese osmótica induzida pela hiperglicemia, e a rápida correção da hi-

perglicemia com insulino-terapia impulsiona o magnésio para dentro das células. Além disso, a deficiência de magnésio pode comprometer o processamento da glicose e agravar a resistência à insulina.

▶ Tratamento

Sempre que possível, deve-se corrigir a causa subjacente da hipomagnesemia. A via e a taxa de repleção do magnésio dependem da gravidade das manifestações clínicas. Como o magnésio plasmático constitui o principal regulador da reabsorção do magnésio na alça de Henle, uma elevação abrupta na concentração plasmática de magnésio após a administração de uma injeção direta remove parcialmente o estímulo à reabsorção do magnésio, resultando em perda de até metade de uma infusão na urina. Além disso, a captação de magnésio pelas células é lenta, e a repleção requer uma correção sustentada da hipomagnesemia.

A. Hipomagnesemia grave

Se a hipomagnesemia for grave ($< 1 \text{ mEq/l}$) ou acompanhada de sintomas, como arritmias cardíacas, irritabilidade neuromuscular ou convulsões, deverá ser administrada terapia com magnésio parenteral. O sulfato de magnésio, numa dose de 1 a 2 g (8 a 16 mEq), pode ser administrado durante 15 min. Uma infusão contínua deve ser administrada após a injeção direta inicial, isto é, com 4 a 6 g de $\text{MgSO}_4/24 \text{ h}$ (32 a 48 mEq). A repleção do magnésio deve continuar durante pelo menos 1 a 2 dias após a normalização do nível sérico de magnésio, visto que o magnésio extracelular acrescentado equilibra-se lentamente com o compartimento intracelular.

Os efeitos adversos associados à repleção do magnésio por via intravenosa são rubor facial, perda dos reflexos tendíneos profundos (RTP), hipotensão, bloqueio atrioventricular e hipocalcemia. Como os rins constituem a principal via de excreção do magnésio, as doses anteriormente mencionadas devem ser reduzidas, e os níveis de magnésio rigorosamente monitorados em pacientes com diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) recebendo magnésio intravenoso. Se a causa subjacente da hipomagnesemia persistir depois de corrigida a emergência aguda, poderá ser necessária uma reposição de magnésio oral.

B. Hipomagnesemia leve

Tendo em vista a ocorrência de perda significativa de magnésio no contexto da administração parenteral rápida de magnésio, o tratamento com sais de magnésio por via oral constitui a forma mais eficiente de repor as reservas de magnésio em pacientes assintomáticos ou que necessitam de terapia de manutenção devido a perdas crônicas de magnésio. A elevação mais lenta dos níveis séricos de magnésio que resulta da terapia oral proporciona um gradiente mais favorável para a reabsorção renal de magnésio. São preferíveis preparações de liberação prolongada. Na atualidade, dispõe-se de duas dessas preparações, uma de cloreto de magnésio e outra de lactato de magnésio. Essas preparações de magnésio devem ser administradas por via

Quadro 8.4 Distúrbios hereditários do processamento do magnésio associados à hipomagnesemia

Distúrbio	Herança	Defeito	Soro			Urina		Outros
			Mg	Ca	K	Mg	Ca	
Distúrbios localizados na alça de Henle (ramo ascendente espesso)								
Hipomagnesemia familiar com hipercalemiúria	AR	Paracelina-1, CLDN16	↓	↓	↓ ou nl	↑	↑	Manifesta-se no início da infância; associada à poliúria, DIN, ATRd, nefrocalcinose, nefrolitíase recorrente, insuficiência renal
Síndrome de Bartter	AR	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ , ROMK-1, CLC-Kb, Barttin	↓ ou nl	↓	↓	↑ ou nl	↑	Manifesta-se na lactância ou início da infância; pressão arterial normal ou baixa; observa-se hipomagnesemia em apenas um terço dos pacientes, devido à reabsorção compensatória por outros segmentos do néfron e efeitos da depleção de volume; defeito de Barttin associado à surdez
Hipoparatiroidismo autossômico dominante/hipocalcemia	AD	Mutação ativadora de CaSR	↓	↓	nl	↑	↑	
Distúrbios localizados no túbulo contorcido distal (TCD)								
Síndrome de Gitelman	AR	Gene SLC12A3 codificador do NCCT	↓	nl	↓	↑	↓	Idade de início mais avançada que a que ocorre com a síndrome de Bartter
Hipomagnesemia dominante isolada	AD	Subunidade γ da Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	↓	nl	nl	↑	↓	Associada a convulsões generalizadas
Hipomagnesemia recessiva isolada	AR		↓	nl	nl	↑	nl	
Hipomagnesemia intestinal primária	AR	TRPM6 nas células intestinais e do TCD	↓	↓	nl	↑ ou nl	nl	O defeito está primariamente associado ao comprometimento da absorção intestinal de magnésio, mas, em certas ocasiões, pode causar perda renal de magnésio; hipocalcemia secundária à hipomagnesemia

AR, autossômica recessiva; AD, autossômica dominante; nl, normal; CaSR, receptor sensor de cálcio; DIN, diabetes insípido nefrogênico; ATRd, acidose tubular renal distal; TCD, túbulo contorcido distal; NCCT, cotransportador de cloreto de sódio.

oral, em doses fracionadas, para diminuir o seu efeito catártico. Dois a quatro comprimidos ao dia podem ser suficientes para a doença assintomática leve, enquanto podem ser necessários 6 a 8 comprimidos ao dia para a depleção grave do magnésio. O Quadro 8.5 fornece um resumo de algumas das preparações de magnésio orais comumente prescritas.

Se a perda renal de magnésio persistir apesar da reposição de magnésio oral em altas doses (como nos distúrbios hereditários de perda de magnésio, intoxicação por cisplatina etc.), a adição de diuréticos poupadores de potássio, como a amilorida, poderá ser benéfica. Esses fármacos diminuem a excreção do magnésio através do aumento de sua reabsorção no túbulo coletor contornado.

Quadro 8.5 Preparações de magnésio*

Preparação	Teor de Mg elementar
Cloreto de Mg (535 mg)	64 mg
Óxido de Mg (140 mg)	84 mg/7 mEq; 242 mg/20 mEq
Gliconato de Mg (500 mg)	27 mg/2,4 mEq

* N.R.T.: no Brasil, existe uma formulação de pidolato de magnésio com 1,5 g de Mg. Também pode ser encontrado em farmácias que importam fórmulas nutricionais na forma de cápsulas contendo 250 a 650 mg de Mg.

► Prevenção

Considerando a relação observada entre esse distúrbio eletrolítico e as possíveis complicações, é importante reconhecer que os pacientes correm maior risco de desenvolver hipomagnesemia sintomática, bem como os contextos clínicos em que a hipomagnesemia é frequentemente encontrada. Por exemplo, os pacientes na UTI frequentemente apresentam várias etiologias para a perda de magnésio atuando simultaneamente, isto é, nutrição deficiente, perdas gastrintestinais excessivas por diarreia ou vômitos, perdas renais excessivas em consequência de múltiplas medicações, como diuréticos e antibióticos, desequilíbrios eletrolíticos e acidobásicos coexistentes, que exacerbam as perdas, e intervenções terapêuticas que podem redistribuir o magnésio. Todos esses fatores podem estar superpostos a um estado de depleção crônica de magnésio. Além disso, muitos dos referidos pacientes apresentam doença cardíaca subjacente, que pode aumentar o risco de morte súbita por hipomagnesemia. Por conseguinte, esses pacientes necessitarão de monitoração mais frequente dos níveis de magnésio e reposição sistemática se o distúrbio for detectado.

Knoers NV *et al.*: Genetic renal disorders with hypomagnesemia and hypocalciuria. *J Nephrol* 2003;16(2):293.

Mouw DR *et al.*: Clinical inquiries. What are the causes of hypomagnesemia? *J Fam Pract* 2005;54(2):174.

Noronha JL, Matuschak GM: Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002;28(6):667.

Topf JM, Murray PT: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev. Endocr Metab Disord* 2003;4(2):195.

HIPERMAGNESEMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Concentrações séricas de magnésio $> 2,5 \text{ mg/dL}$.
- Ocorre quase exclusivamente em pacientes com insuficiência renal e, com frequência, é iatrogênica.

► Considerações gerais

A hipermagnesemia constitui um achado laboratorial relativamente infrequente, e a hipermagnesemia sintomática é ainda menos comum. Entretanto, a hipermagnesemia intensa constitui uma condição grave e potencialmente fatal. O rim possui notável capacidade de aumentar a excreção do magnésio em estados de excesso corporal de magnésio, o que explica por que a hipermagnesemia ocorre basicamente em dois contextos: no comprometimento da função renal e aporte excessivo de magnésio, numa taxa que ultrapassa a capacidade de excreção renal.

Nos pacientes com doença renal crônica, os níveis séricos de magnésio são, em geral, bem mantidos até que a TFG sofra uma queda para menos de 20 mL/min , visto que os néfrons

funcionantes remanescentes são capazes de aumentar significativamente a excreção fracionada de magnésio. Com níveis mais baixos de TFG ($< 10 \text{ mL/min}$), pode-se verificar a presença de níveis leves a moderados de hipermagnesemia ($2,4$ a $3,6 \text{ mg/dL}$). Tipicamente, estes pacientes são assintomáticos, porém se mostram particularmente vulneráveis à hipermagnesemia sintomática grave e potencialmente fatal quando expostos ao magnésio exógeno na forma de esquemas de preparo intestinal contendo magnésio, antiácidos ou laxantes mesmo nas doses terapêuticas habituais. De forma semelhante, os pacientes com insuficiência renal aguda são suscetíveis à hipermagnesemia grave.

Embora muito menos comuns, existem situações nas quais a hipermagnesemia pode ocorrer na ausência de insuficiência renal significativa. A hipermagnesemia é induzida deliberadamente em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia grave para diminuir a excitabilidade neuromuscular. Esses esquemas, que consistem em grandes doses administradas rapidamente e de modo contínuo (*i. e.*, dose de ataque de 4 a 6 g de sulfato de Mg com infusão contínua de manutenção de 2 a 3 g/h), podem sobrepujar a capacidade excretora renal, resultando em níveis séricos de magnésio na faixa de 6 a $8,4 \text{ mg/dL}$ ou mais. A hipermagnesemia grave no contexto da função renal normal também tem sido descrita ocasionalmente em casos de ingestão oral maciça (*i. e.*, intoxicação acidental em crianças), em indivíduos que fazem uso abusivo crônico de laxantes ou pacientes que recebem grandes quantidades de sulfato de magnésio por via retal. Uma elevação no nível sérico de magnésio devido à ingestão de medicações contendo magnésio é mais provável na presença de distúrbios gastrintestinais capazes de aumentar a absorção de magnésio. Esse fenômeno foi relatado em pacientes com doença ulcerosa ativa, gastrite, doença inflamatória intestinal e obstrução intestinal. Foi descrita uma causa geograficamente singular de hipermagnesemia grave na Jordânia, devido a quase afogamento no mar Morto. A concentração de magnésio no mar Morto atinge, em média, 400 mg/dL . É interessante assinalar que, como o mar Morto também apresenta níveis muito altos de cálcio, a hipercalcemia resultante pode ser ligeiramente protetora contra a cardiotoxicidade associada à hipermagnesemia.

A hipermagnesemia leve não relacionada com a insuficiência renal ou a distúrbios do trato gastrintestinal pode ser observada numa variedade de contextos clínicos. As causas da hipermagnesemia estão listadas no Quadro 8.6.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em geral, os sinais e sintomas de hipermagnesemia só se tornam aparentes quando a concentração sérica de magnésio ultrapassa 4 mg/dL . A hipocalcemia concomitante pode exacerbar os sintomas de hipermagnesemia em qualquer nível. O quadro clínico é dominado por manifestações neuromusculares e cardiovasculares. Os níveis elevados de magnésio diminuem a transmissão das mensagens neuromusculares ao inibir a acetilcolina na placa motora neuromuscular, o que leva a uma diminuição dos reflexos tendíneos profundos, fraqueza

Quadro 8.6 Causas da hipermagnesemia

Diminuição da excreção renal
Insuficiência renal aguda (oligúrica)
Doença renal crônica [taxa de filtração glomerular (TFG)] < 30 mL/min
Intoxicação pelo lítio
Maior carga de magnésio (habitualmente em associação com a diminuição da TFG)
Endógena
1. Cetoacidose diabética
2. Lesão tecidual grave — queimaduras
3. Lise tumoral
4. Rabdomiólise
Exógena
Gastrointestinal: laxantes e antiácidos contendo Mg
Parenteral: tratamento da pré-eclâmpsia da gravidez
Afogamento no mar Morto
Aumento da absorção renal de magnésio
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)
Hipotireoidismo
Deficiência de mineralocorticoide/insuficiência suprarrenal
Hiperparatireoidismo

muscular progredindo para a paralisia flácida da musculatura esquelética, depressão respiratória e apneia. Além disso, podem ocorrer retenção urinária e íleo paralítico devido à disfunção do músculo liso. Os níveis elevados de magnésio também podem causar sinais e sintomas de depressão do SNC, como sonolência, e, por fim, coma. Foi descrita a ocorrência de pupilas dilatadas fixas, induzidas por bloqueio parassimpático, e mimetização da síndrome de herniação do tronco encefálico. O bloqueio parassimpático, a vasodilatação do músculo liso vascular e a inibição da liberação de norepinefrina pelos nervos pós-ganglionares simpáticos são responsáveis pelo rubor cutâneo e pela hipotensão. A hipermagnesemia também deprime o sistema de condução do coração, que pode se manifestar como prolongamento do complexo QRS, intervalos PR ou QT, bloqueio atrioventricular, bradicardia e, por fim, parada

Quadro 8.7 Sinais e sintomas de hipermagnesemia

Nível de magnésio	Sinais/sintomas
4 a 6 mEq/L (4,8 a 7,2 mg/dL)	Hiporreflexia — desaparecimento dos reflexos tendíneos profundos Náuseas/vômitos/rubor
6 a 10 mEq/L (7,2 a 12 mg/dL)	Comprometimento respiratório/apneia Alterações do estado mental/letargia Hipotensão Alterações do ECG: prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT Hipocalcemia
> 10 mEq/L (12 mg/dL)	Paralisia flácida, bloqueio atrioventricular completo, coma, parada cardíaca/assistolia

cardíaca. Pode ocorrer hipocalcemia com níveis moderados de hipermagnesemia (> 6 mg/dL, 5 mEq/L), devido aos efeitos supressores dos níveis elevados de magnésio sobre a secreção do PTH. Foi descrita a ocorrência em hiperpotassemia em dois pacientes com hipermagnesemia. Mas o mecanismo envolvido não está bem esclarecido, porém pode estar relacionado com a diminuição da excreção urinária de potássio em consequência do bloqueio dos canais de potássio renais induzido pela hipermagnesemia. A hipermagnesemia pode diminuir o hiato aniônico, embora isto não pareça ocorrer com a infusão de sulfato de magnésio, visto que a retenção do sulfato aniônico contrabalança o cátion não medido.

Os níveis de magnésio em que se manifestam os sinais e sintomas de hipermagnesemia são apresentados no Quadro 8.7.

B. Achados laboratoriais

Os níveis séricos elevados de magnésio > 2,5 mg/dL são habitualmente diagnósticos. Pode-se verificar a presença de hipocalcemia com níveis moderados de hipermagnesemia (> 6 mg/dL, 5 mEq/L).

Quadro 8.8 Tratamento da hipermagnesemia sintomática

Terapia	Dose	Justificativa e efeitos
Cálcio Cloreto de Ca (veia profunda)	5 mL de solução a 10% durante 5 a 10 min	Na presença de complicações potencialmente fatais; antagoniza o efeito do Mg
Gliconato de Ca (veia periférica)	100 a 200 mg de Ca elementar em 150 mL de soro glicosado a 5% durante 10 min; 10 mL de solução a 10% (= 1 g)	
Líquidos intravenosos Solução fisiológica	1 a 2 L	Se houver depleção de volume e se for capaz de tolerar líquidos; aumento da excreção de Mg
Diuréticos de alça Furosemida	40 a 80 mg	Inibe a reabsorção de Mg na alça ascendente de Henle
Hemodiálise ou diálise peritoneal	Banho com baixo teor de magnésio; hemodiálise de 3 a 4 h; curso mais prolongado de diálise peritoneal	Em pacientes com insuficiência renal; remove o magnésio

► Tratamento

A avaliação inicial deve visar à identificação e suspensão da fonte de magnésio exógeno. Em pacientes com preservação da função renal e manifestações leves de toxicidade do magnésio, a interrupção da administração de magnésio exógeno pode ser o único tratamento necessário. No caso da hipermagnesemia sintomática e potencialmente fatal associada a complicações cardiovasculares, neurológicas ou respiratórias, a administração imediata de cálcio intravenoso pode servir para antagonizar temporariamente os efeitos do magnésio, até que terapias mais definitivas possam ser instituídas e exercer seu efeito (Quadro 8.8). Em pacientes que não apresentam sobrecarga de volume e nos quais há preservação de alguma função renal, a expansão de volume com solução fisiológica intravenosa pode aumentar a excreção renal de magnésio. A adição de diuréticos de alça pode aumentar ainda mais a magnesúria, inibindo a reabsorção de magnésio no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Todavia, essa terapia exige a monitoração dos níveis de cálcio. Pode resultar em hipercalcúria com hipocalcemia, que pode intensificar os sinais clínicos da hipermagnesemia. Se as terapias anteriormente mencionadas não forem possíveis devido à presença de

insuficiência renal, a hemodiálise ou a diálise peritoneal contra um banho com baixo teor de magnésio constituirão a única maneira de eliminar efetivamente o excesso de magnésio corporal.

► Prevenção

A maioria dos casos de hipermagnesemia sintomática pode ser evitada por antecipação. É importante evitar o uso de medicações contendo magnésio em pacientes com doença renal aguda ou crônica, bem como naqueles que apresentam doenças gastrintestinais ativas. Os pacientes que recebem altas doses de magnésio parenteral devem ser rigorosamente monitorados.

Birrer RB *et al.*: Hypermagnesemia-induced fatality following Epsom salt gargles(1). J Emerg Med 2002;22(2):185.

Saris NE *et al.*: Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000;294(1-2):1.

Topf JM, Murray PT: Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord 2003;4(2):195.

Touyz RM: Magnesium in clinical medicine. Front Biosci 2004;9:1278.

Lesão renal aguda

9

Muhammad Sohail Yaqub, MD, e Bruce A. Molitoris, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Aumento da ureia sanguínea e da creatinina sérica.
- ▶ Pode estar associada a oligúria ou débito urinário normal.
- ▶ Os sinais e sintomas dependem da causa.

▶ Considerações gerais

A lesão renal aguda (LRA) é um processo mórbido potencialmente fatal que ocorre em cerca de 5% dos pacientes hospitalizados e responde por até 30% das internações em unidades de tratamento intensivo (UTI). A designação de LRA é preferida à de insuficiência renal aguda, visto que o termo lesão é mais apropriado aos pacientes. Os pacientes com LRA, independentemente de suas condições comórbidas associadas, apresentam um aumento de mais de 5 vezes na taxa de mortalidade. A LRA caracteriza-se por uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG), resultando em retenção de produtos nitrogenados (creatinina, ureia e outras moléculas não rotineiramente medidas). No início da evolução da LRA, os pacientes são frequentemente assintomáticos, sendo a condição apenas diagnosticada pelas elevações observadas nos níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica ou pela oligúria. Uma elevação inicial da creatinina sérica de 0,5 mg/dl ou um aumento de 25% na creatinina sérica são frequentemente usados para definir a LRA, embora não haja nenhuma definição consensual.

A oligúria (débito urinário < 400 ml/24 h ou 15 ml/h) ocorre comumente na LRA, podendo constituir um importante indicador de disfunção renal. Entretanto, o débito urinário não pode representar a única medida da função renal. Os pacientes com LRA não oligúrica habitualmente apresentam melhor prognóstico basicamente devido à lesão menos grave e/ou maior incidência de LRA induzida por agentes nefrotóxicos no grupo não oligúrico. Infelizmente, houve pouca melhora na sobrevida dos pacientes com LRA desde o

advento da hemodiálise, permanecendo a taxa de mortalidade superior a 50% em muitos estudos.

Schrier RW *et al.*: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004;114(1):5.

▶ Definição

Os critérios RIFLE consistem em vários níveis graduados de lesão renal com base na elevação percentual da creatinina sérica, no débito urinário e nas medidas de desfecho.

Risco (*risk*): aumento de 1,5 vez na creatinina sérica ou diminuição da TFG em 25% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h durante 6 h

Lesão (*injury*): aumento de 2 vezes na creatinina sérica ou diminuição da TFG em 50% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h durante 12 h

Falência (*failure*): aumento de 3 vezes na creatinina sérica ou diminuição da TFG em 75% ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h durante 24 h ou anúria durante 12 h

Perda (*loss*): perda completa da função renal (p. ex., necessidade de terapia renal substitutiva) por mais de 4 semanas

DRT (*ESRD*): perda completa da função renal (p. ex., necessidade de terapia renal substitutiva) por mais de 4 meses.

Os critérios da AKIN (Acute Kidney Injury Network) constituem modificação dos critérios RIFLE e incluem tanto um sistema diagnóstico quanto um sistema de estadiamento.

Estágio 1. Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dl ou aumento de 1,5 a 2 vezes em relação aos valores basais ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por mais de 6 h

Estágio 2. Aumento na creatinina sérica > 2 a 3 vezes em relação aos valores basais ou débito urinário < 0,5 ml/kg/h por mais de 12 h

Estágio 3. Aumento na creatinina sérica > 3 vezes em relação aos valores basais ou creatinina sérica $\geq 4,0$ mg/dl com elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dl ou débito urinário < 0,3 ml/kg/h durante 24 h ou anúria por 12 h

Bellomo R; Ronco C; Kellum JA; Mehta RL; Palevsky P: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care, 2004 Aug;8(4):R204-12. Epub 2004 May 24.

Mehta RL; Kellum JA; Shah SV; Molitoris BA; Ronco C; Warnock DG; Levin A: Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care, 2007 Mar 1;11(2):R31.

► Patogenia

A etiologia da LRA é dividida em causas pré-renais, intrarrenais e pós-renais.

A. Azotemia pré-renal

A azotemia pré-renal — que constitui a causa mais comum da LRA e responde por 30 a 50% dos casos — caracteriza-se por uma diminuição do fluxo sanguíneo renal basicamente devido à redução do fluxo sanguíneo arterial efetivo (Quadro 9.1). Por definição, a azotemia pré-renal é um processo rapidamente reversível quando reconhecido em sua fase inicial e quando a

causa subjacente do fluxo sanguíneo renal reduzido é corrigida. Ocorre azotemia pré-renal quando há uma redução do fluxo sanguíneo arterial efetivo para o rim, seja devido a uma redução absoluta no volume de líquido extracelular (p. ex., hipovolemia) ou a condições nas quais o volume circulante efetivo se encontra reduzido, apesar do volume normal de líquido extracelular total (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva). O fluxo sanguíneo arterial efetivo é a quantidade de sangue arterial que perfunde os órgãos vitais. Os fatores determinantes do fluxo sanguíneo arterial efetivo consistem no volume arterial real, débito cardíaco e resistência vascular. É importante reconhecer que o volume de líquido extracelular (LEC) e/ou o volume venoso podem não ter nenhuma relação com o volume arterial efetivo. Embora os volumes venoso e do LEC possam ser avaliados através de cuidadoso exame físico, isto não é possível com o volume arterial efetivo. Por conseguinte, em certas circunstâncias, os médicos devem se basear em informações adicionais além do exame físico para averiguar uma medida de perfusão de órgão. A monitoração cardíaca invasiva e a determinação da excreção fracionada renal de Na^+ (FE_{Na^+}) constituem estimativas úteis do volume circulatório arterial efetivo.

A excreção fracionada de sódio é calculada da seguinte maneira:

$$\text{FE}_{\text{Na}^+} = \frac{\text{sódio urinário/sódio sérico}}{\text{creatinina urinária/creatinina sérica}}$$

Quadro 9.1 Causas da azotemia pré-renal

Etiologia	Mecanismo	Volume do líquido extracelular
Hemorragia Queimaduras Diuréticos Desidratação Perdas gastrintestinais Vômitos Diarreia Pancreatite Aspiração nasogástrica Fístula entérica	Depleção verdadeira do volume intravascular	Reduzido
Insuficiência cardíaca congestiva Tamponamento cardíaco Estenose aórtica Cirrose com ascite Síndrome nefrótica	Diminuição do volume circulante efetivo	Aumentado
Inibidores da enzima conversora de angiotensina Anti-inflamatórios não esteroides Estenose da artéria renal Trombose da veia renal	Comprometimento do fluxo sanguíneo renal	Normal
Sepse Agentes vasodilatadores Agentes anestésicos	Vasodilatação sistêmica	Normal

Uma FE_{Na^+} inferior a 1%, no contexto de uma elevação da creatinina sérica ou ureia sanguínea, indica geralmente a presença de azotemia pré-renal, visto que o fluxo sanguíneo renal reduzido leva a um estado de avidez do sódio. Em pacientes com azotemia pré-renal, as células tubulares proximais não estão lesadas e continuam funcionando de modo apropriado, reabsorvendo avidamente o Na^+ e água. Devido à maior reabsorção proximal de Na^+ , observa-se redução no aporte distal de Na^+ , levando à maior secreção de renina, o que medeia a maior síntese da aldosterona, levando a um incremento na reabsorção distal de Na^+ . O resultado final consiste em FE_{Na^+} baixa (< 1%). Exceções a esta regra, que levam a um valor elevado da FE_{Na^+} com azotemia pré-renal, são o uso de diuréticos nas 24 h precedentes, glicosúria, alcalose metabólica com bicarbonato urinário elevado, perda obrigatória de Na^+ e doença renal crônica com excreção basal elevada de Na^+ . Observa-se também um baixo valor de FE_{Na^+} nos estágios iniciais da glomerulonefrite aguda, obstrução urinária, nefropatia por pigmentos e LRA induzida por agentes de contraste radiológicos.

Os estados de baixo volume arterial efetivo também estimulam a liberação do hormônio antidiurético (ADH), levando a um aumento da reabsorção distal de ureia e água. Baixa excreção fracionada de ureia (< 35%) pode ser particularmente útil nos estados de fluxo urinário elevado quando ocorre azotemia pré-renal, como nos casos de administração elevada de solutos, a exemplo dos pacientes com queimaduras e traumatismos. A razão entre ureia sanguínea e creatinina sérica, habitualmente de 10:1, também aumenta (> 20:1), visto que a ureia filtrada é reabsorvida, e a creatinina excretada na azotemia pré-renal.

Os principais agentes farmacológicos que azotemia pré-renal são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como os inibidores da Cox-2. A inibição da ECA resulta em diminuição da TFG devido à dilatação da arteríola eferente e redução na pressão de filtração glomerular. Em certos pacientes (p. ex., os com estenose bilateral da artéria renal), a TFG depende particularmente dos efeitos da angiotensina II. Se esses pacientes tomarem um inibidor da ECA, a sua TFG irá diminuir, embora o fluxo sanguíneo renal não fique reduzido. Os AINE causam azotemia pré-renal ao bloquear o efeito vasodilatador intrarrenal das prostaglandinas. Seu uso deve ser evitado em pacientes com redução do volume arterial efetivo, como os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática, síndrome nefrótica e disfunção renal preexistente.

B. Lesão renal aguda intrarrenal

A LRA intrínseca é subdividida em quatro categorias: doença tubular, doença glomerular, doença intersticial e doença vascular (Quadro 9.2).

1. Necrose tubular aguda — A lesão aguda das células tubulares constitui a causa mais comum de LRA intrínseca, sendo responsável por aproximadamente 90% de todos os casos da LRA hospitalar. A necrose tubular aguda (NTA) é o termo comum empregado para se referir a esse tipo de LRA, habitualmente induzida por isquemia, sepse ou toxinas. A disfunção tubular aguda em consequência de lesão das células tubulares é muito mais comum do que a necrose celular verdadeira. A NTA é habitualmente reversível, a não ser que a isquemia tenha sido grave o suficiente para causar necrose cortical, associada a oligúria grave ou anúria, e cuja ocorrência é rara.

A lesão e morte das células tubulares contribuem significativamente para as alterações da TFG após lesão isquêmica através de vários mecanismos. A Fig. 9.1 mostra, em linhas gerais, a fisiopatologia e as fases clínicas da LRA isquêmica. Na fase de iniciação da LRA, ocorre a depleção do ATP, resultando em lesões

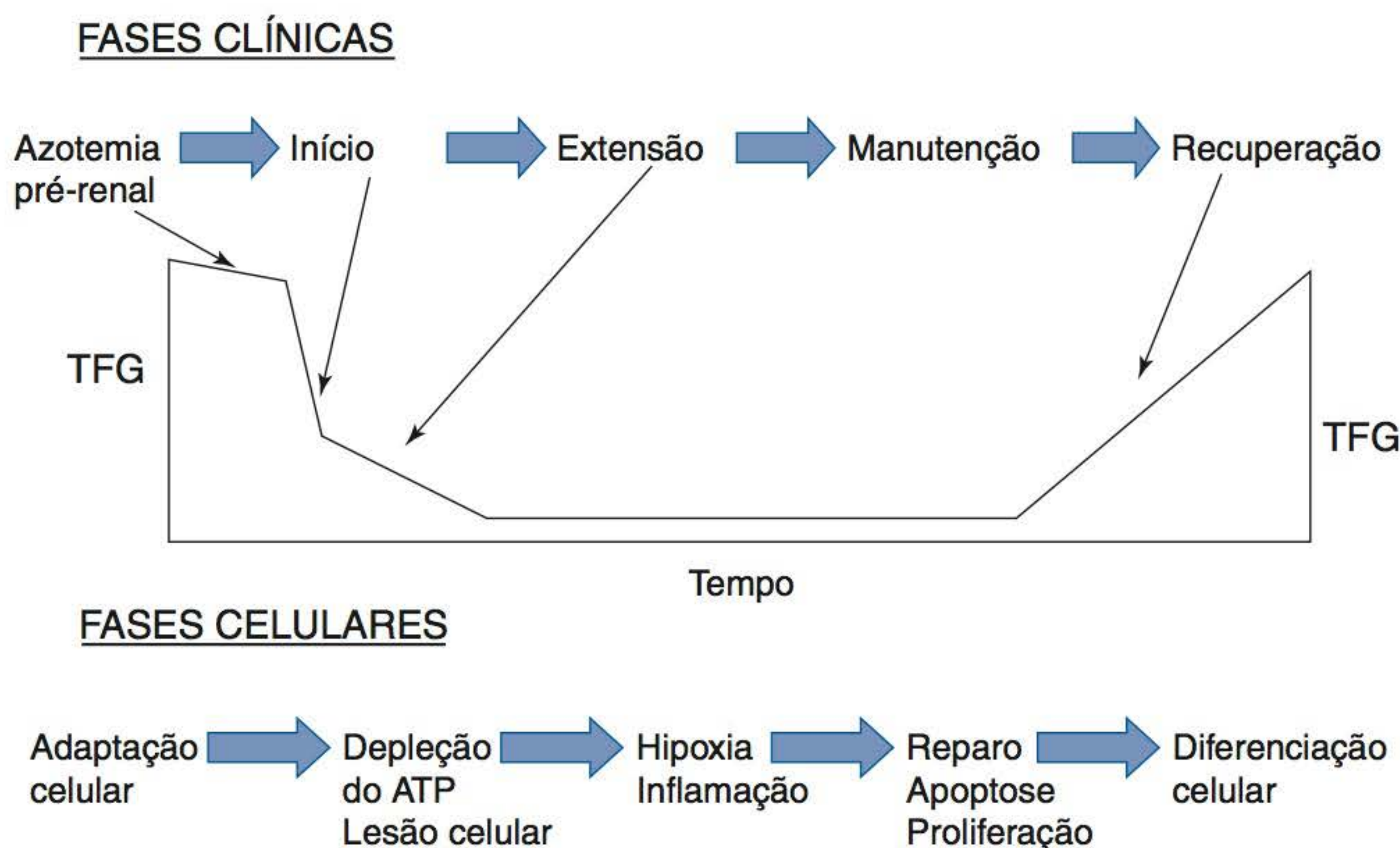
tubular proximal, endotelial e do músculo liso, bem como apoptose. A fase de extensão da LRA ocorre com isquemia persistente, congestão vascular e hipoxia contínua. A lesão endotelial e a ativação resultam em desequilíbrio dos mediadores vasoativos e vasoconstrição persistente, particularmente na parte externa da medula. Esses mediadores e a lesão endotelial levam a um aumento da permeabilidade, que aumenta a pressão intersticial e diminui o fluxo sanguíneo capilar, o que resulta em hipoxia continuada durante a reperfusão, bem como aumento da lesão celular tubular e morte através de apoptose em tal área. O resultado final desses vários processos fisiopatológicos consiste no maior agravamento da TFG. A fase de extensão é seguida de uma fase de manutenção prolongada, em que a ureia sanguínea e a creatinina continuam aumentando. Se não houver lesão adicional, a fase de recuperação começará em 1 a 2 semanas. Ocorre apoptose em todas as fases, resultando em remodelagem dos túbulos lesados e facilitando o seu retorno a um estado estrutural e funcional normal. A maioria das células recupera-se através de reparo celular. Entretanto, algumas células epiteliais sofrem dediferenciação e replicação, migrando para preencher o defeito epitelial. Posteriormente, espalham-se, fixam-se à membrana tubular e reestabelecem sua estrutura diferenciada polarizada.

A. LESÃO RENAL AGUDA E SEPSE — Ocorre LRA em aproximadamente 20 a 25% dos pacientes com sepse e em 51% daqueles com choque séptico. A combinação de LRA e sepse está associada a taxa de mortalidade de 70% em comparação com taxa de mortalidade de 45% entre os pacientes que só apresentam LRA. Por conseguinte, tal combinação constitui um problema clínico particularmente grave. Há evidências experimentais de que, inicialmente, na LRA relacionada com sepse, o fator patogênico predominante consiste em vasoconstrição renal, com integridade da função tubular, conforme demonstrado pela maior reabsorção tubular de sódio e água. Por conseguinte, a intervenção nesse estágio inicial pode evitar a evolução para a LRA e lesão celular. A vasoconstrição renal na sepse parece ser devida, pelo menos em parte, à capacidade do fator de necrose tumoral de liberar endotelina. A lesão endotelial, a geração de radicais de oxigênio da endotoxemia, ativação da via do complemento e a coagulação intravascular disseminada podem contribuir para a fisiopatologia da LRA isquêmica.

Como a fase vasoconstritora inicial da sepse e LRA é potencialmente reversível, deve constituir um momento ideal para a intervenção. Entretanto, estudos clínicos conduzidos em pacientes até 72 h após a sua internação na unidade de terapia intensiva, em que foram feitas tentativas para otimizar a hemodinâmica e monitorar os pacientes com cateter de artéria pulmonar, não apenas foram negativos como também mostraram maior taxa de mortalidade entre os pacientes com sepse. Em contrapartida, um estudo randomizado de mais de 200 pacientes mostrou que a terapia precoce dirigida por metas durante as primeiras 6 h após a internação foi efetiva. Em pacientes tratados com essa abordagem, houve uma redução significativa do escore de disfunção múltipla de órgãos e da taxa de mortalidade hospitalar em comparação com quatro pacientes que receberam o tratamento-padrão. A abordagem dirigida por metas consistiu em expansão precoce de volume e administração de vasopressores para manter a pressão arterial média em 65 mmHg ou acima e transfusão

Quadro 9.2 Causas comuns da lesão renal aguda intrínseca

Etiologia	Exemplos
Isquemia tubular e inflamação (moderada a grave)	Choque, sepse, cirurgia de derivação
Nefrotoxinas	Aminoglicosídeos, cisplatina, pigmentos do heme, agentes de contraste radiológicos, anti-inflamatórios não esteroides, ciclosporina A
Vasculite de pequenos vasos	Glomerulonefrite pauci-imune, síndrome hemolítico-urêmica
Glomerulonefrite aguda	Glomerulonefrite rapidamente progressiva, endocardite infecciosa
Nefrite intersticial	Meticilina, qualquer fármaco
Obstrução tubular	Ácido úrico, metotrexato, aciclovir, sulfonamidas



▲ **Fig. 9.1** Fases da lesão renal aguda. TFG, taxa de filtração glomerular.

de hemácias para aumentar o hematócrito para 30% ou mais nos casos em que a saturação de oxigênio venoso central foi inferior a 70%. Quando essas intervenções não conseguiram aumentar a saturação de oxigênio venoso central para mais de 70%, foi instituída a terapia com dobutamina.

B. NEFROTOXINAS — As nefrotoxinas induzem lesão celular tubular através de vários mecanismos primários, incluindo lesão celular direta, vasoconstrição e obstrução tubular.

(1) Nefrotoxinas exógenas

(a) Antibióticos — As nefrotoxinas, como os aminoglicosídeos, a anfotericina, os metais pesados, o foscarnete, a pentamida e a cisplatina provocam lesão direta das células tubulares. As manifestações mais importantes da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos consistem em LRA secundária à NTA, que ocorre em 10 a 20% dos pacientes tratados com aminoglicosídeos. A manutenção dos níveis sanguíneos na faixa terapêutica reduz o risco de nefrotoxicidade, mas não o elimina. Os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia nefrotóxica são o uso de doses altas ou repetidas, ou terapia prolongada, idade avançada, depleção de volume, volume arterial efetivo reduzido e coexistência de isquemia renal ou outras nefrotoxinas. Neste caso também, os pacientes com redução do volume arterial efetivo correm risco acentuadamente maior de LRA induzida por nefrotoxinas. Esta interação sinérgica pode aumentar a incidência da LRA por nefrotoxina por um fator de até dez.

A LRA causada por aminoglicosídeos é habitualmente não oligúrica. Manifesta-se por elevação da ureia sanguínea e creatinina depois de cerca de 1 semana de terapia, embora possa ocorrer em 48 h em pacientes com hipoperfusão renal concomitante. Os pacientes podem desenvolver poliúria e hipomagnesemia. A administração de uma dose diária única de aminoglicosídeos

é tão eficaz quanto doses mais frequentes, podendo resultar em menor nefrotoxicidade, porém não deve ser usada em pacientes com doença renal crônica (DRC).

A nefrotoxicidade da ciclosporina e do tacrolimo é habitualmente dependente da dose. A presença de níveis sanguíneos elevados pode ajudar a antecipar uma falência renal. Em muitos casos, pode ser necessária a realização de biópsia renal para diferenciar a toxicidade de outras causas. A função renal melhora habitualmente após a redução da dose ou interrupção do fármaco.

(b) Meios de contraste radiológicos — Os agentes de contraste radiológicos provocam tanto vasoconstrição quanto lesão celular direta. A nefropatia por meios de contraste manifesta-se na forma de declínio agudo da TFG 24 a 48 h após a sua administração. Os indivíduos com redução da função renal basal, nefropatia diabética, insuficiência cardíaca grave, depleção de volume e idade avançada, bem como aqueles que recebem uma grande dose de meio de contraste e apresentam exposição concomitante a outras nefrotoxinas parecem particularmente vulneráveis, devendo-se proceder a uma expansão do volume antes do exame.

(c) Obstrução intratubular — A LRA pode ocorrer em pacientes com neoplasias que exibem elevada taxa de renovação das células tumorais (síndrome de lise tumoral). Esta renovação celular pode ocorrer espontaneamente ou após quimioterapia. Pode haver um aumento na produção de ácido úrico e hiperuricosúria, causando nefropatia por ácido úrico. Com frequência, o nível máximo de ácido úrico ultrapassa 20 mg/dL. A prevenção da LRA envolve o estabelecimento de um débito urinário de mais de 3 a 5 L/24 h e instituição do tratamento com alopurinol antes da administração de quimioterapia. O alopurinol bloqueia a produção de ácido úrico ao inibir a xantinaoxidase. A alcalinização da urina também aumenta a solubilidade da xantina e intensifica a sua excreção. São observados declínios mais rápidos nos níveis de ácido úrico após a administração intravenosa de

urato oxidase (uricase, rasburicase), que converte o ácido úrico em alantoína, um metabólito muito mais solúvel.

A obstrução tubular foi implicada como evento central na fisiopatologia da NTA induzida por alguns agentes terapêuticos, como aciclovir, sulfonamidas, metotrexato, triantereno, etilenoglicol e cadeias leves do mieloma. Para minimizar a possível nefrotoxicidade de tais agentes, deve-se proceder à hidratação desses pacientes e obter um fluxo urinário elevado.

(d) Etilenoglicol — A ingestão de etilenoglicol, habitualmente na forma de anticongelante, produz acidose metabólica grave com hiato aniônico e hiato osmolar elevados. O etilenoglicol é metabolizado pela álcool desidrogenase em ácido glicólico e ácido oxálico, tóxicos para os túbulos renais. A hipocalcemia constitui uma característica proeminente que ocorre em consequência do depósito de oxalato de cálcio em múltiplos tecidos. Tipicamente, são encontrados cristais de oxalato de cálcio no sedimento urinário. Deve-se proceder a uma intervenção agressiva com bicarbonato de sódio intravenoso para aumentar a excreção de glicolato através de sequestro iônico, juntamente com etanol ou fomepizol intravenoso, para bloquear o metabolismo do etilenoglicol. Em muitos casos, é necessária a hemodiálise de emergência a fim de remover o etilenoglicol e o glicolato, bem como corrigir a acidose metabólica.

(2) Nefrotoxinas endógenas — A mioglobínúria em consequência de rabdomiólise constitui uma causa frequente da LRA. A liberação de grandes quantidades de mioglobina do tecido muscular necrótico no contexto da depleção de volume resulta em NTA. Os pacientes com rabdomiólise queixam-se frequentemente de dor muscular e apresentam níveis elevados de creatinofosfoquinase. Além do traumatismo, outras perturbações metabólicas que podem causar rabdomiólise são a hipopotassemia e hipofosfatemia. O uso de cocaína, a síndrome neuroléptica maligna e o uso de inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase no tratamento da hipercolesterolemia também contribuem para a ou causam rabdomiólise. A urina apresenta uma coloração marrom-escuro. A tira reagente para urina, mesmo na ausência de hemácias, é positiva para sangue devido à presença de mioglobina. Outras características clínicas associadas à rabdomiólise consistem em hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia, seguida de hipercalcemia. O aspecto mais importante do tratamento consiste em rápida repleção de volume. A experiência de desastres recentes mostrou que a hidratação agressiva precoce e a alcalinização da urina são capazes de prevenir a LRA mioglobínúrica.

A hemólise intravascular maciça pode ser observada em reações transfusionais graves e picadas de cobras, podendo causar hemoglobinúria significativa e NTA. Nesse contexto, a lesão renal é devida à obstrução por cilindros de pigmento hêmico intratubulares, bem como depleção de volume e isquemia renal concomitantes. Diferente de outras formas de necrose tubular aguda, a excreção fracionada de sódio frequentemente é inferior a 1%, um achado que pode refletir a primazia da obstrução tubular, e não da necrose tubular.

2. Doença glomerular — A glomerulonefrite caracteriza-se por hipertensão, proteinúria e hematúria. A glomerulonefrite que provoca LRA é designada glomerulonefrite rapidamente

progressiva (GNRP), a qual pode ocorrer na nefrite do lúpus sistêmico, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, glomerulonefrite imunológica devido a infecção e síndrome hemolítico-urêmica. Em seu conjunto, essas condições respondem por menos de 5% dos casos de LRA.

3. Nefrite intersticial — Muitos fármacos podem induzir à nefrite intersticial através de um mecanismo idiossincrático imunologicamente mediado, condição frequentemente associada a febre, exantema maculopapular e eosinófilos na urina. Muitos fármacos podem causar nefrite intersticial aguda, porém os mais comuns são os AINE, penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, diuréticos e alopurinol. No contexto hospitalar, a LRA é habitualmente multifatorial, sendo muito importante analisar cuidadosamente a evolução hospitalar e a história medicamentosa de cada paciente.

4. Doença vascular — A doença ateroembólica é outra causa importante da LRA, especialmente em pacientes idosos. Pode ocorrer 1 dia a várias semanas após o procedimento vascular invasivo ou traumatismo significativo. Classicamente, os pacientes apresentam exantema nos membros inferiores, livedo reticular e eosinófilos na urina. Infelizmente, não existe tratamento específico. A pressão arterial do paciente deve ser controlada, devendo-se limitar a realização de procedimentos intra-arteriais adicionais.

C. Lesão renal aguda pós-renal

As principais causas da LRA pós-renal são a hipertrofia prostática benigna, cânceres de próstata e cervical, bem como fibrose retroperitoneal, linfoma retroperitoneal, carcinoma metastático e nefrolitíase. Coágulos sanguíneos dentro do trato urinário também podem se apresentar com obstrução. A hidronefrose detectada na ultrassonografia renal constitui o principal sinal da presença de obstrução. Poderão ser obtidos resultados falsos negativos na ultrassonografia se a obstrução for muito precoce ou houver fibrose retroperitoneal.

Allison RC, Bedsole DL: The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 2003;326(2):79.

Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345(8):588.

Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351(2):159.

► Prevenção

Os princípios subjacentes à identificação dos pacientes de alto risco, uso de medidas preventivas e vigilância agressiva são de suma importância. A prevenção da LRA é de importância vital. O Quadro 9.3 fornece uma lista de certos fatores de risco identificados que aumentam a probabilidade de LRA, consistindo em depleção de volume ou hipoperfusão, insuficiência renal preexistente e exposição a fármacos vasoconstritores, como AINE.

A prevenção da LRA envolve basicamente o reconhecimento do paciente de alto risco e a correção da depleção de volume. A depleção de volume persistente leva ao prolongamento

da “fase de extensão”, resultando em agravamento da LRA. A restauração agressiva do volume intravascular reduz acentuadamente a incidência da NTA após cirurgia de grande porte ou traumatismo. A mortalidade da LRA é maior quando ela se desenvolve no hospital. Por conseguinte, é imperativo prevenir a LRA, particularmente se estiver associada a agentes nefrotóxicos e procedimentos de intervenção. A correção da hipovolemia (normalizando o volume arterial efetivo) antes da administração de meio de contraste radiológico e procedimentos cirúrgicos, bem como a solicitação de parecer a nefrologista para os pacientes com redução mesmo mínima da função renal podem diminuir a frequência da LRA. Para a prevenção da nefropatia induzida por meios de contraste, a infusão profilática de solução fisiológica (1 ml/kg/h durante 12 h antes e depois do procedimento) parece mais eficaz na prevenção da LRA do que os outros agentes comumente usados, como o manitol e a furosemida. A infusão de *N*-acetilcisteína e bicarbonato de sódio também pode ser benéfica na prevenção da nefropatia induzida por meios de contraste. Por fim, como muitos casos de LRA isquêmica ou nefrotóxica resultam de sepse ou uso de antibióticos nefrotóxicos, respectivamente, a limitação da infecção e a monitoração cuidadosa da infecção constituem estratégias importantes.

Merten GJ *et al.*: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate; a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(19):2328.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Infelizmente, os sinais e sintomas são limitados, não diagnósticos e, com frequência, passam despercebidos. Os sintomas de LRA consistem nos relacionados com a azotemia de modo geral e aqueles da causa subjacente. Os sintomas sugestivos consistem em redução do débito urinário e urina de coloração escura e cor de refrigerante de cola. Os pacientes com azotemia queixam-se frequentemente de anorexia, náuseas, mal-estar, gosto metálico na boca, prurido, confusão mental, retenção hídrica e hipertensão. O exame físico pode revelar sinais de sobrecarga de volume, atrito pericárdico ou asterixe (*flapping*). Esta é a razão pela qual se faz necessária uma vigilância laboratorial rigorosa em pacientes de alto risco.

Quadro 9.3 Pacientes de risco

Pacientes idosos
Diabetes melito
Depleção de volume
Cirurgia vascular
Insuficiência renal crônica
Múltiplos antibióticos
Múltiplos insultos

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de LRA é estabelecido pela documentação dos níveis elevados de ureia sanguínea e creatinina sérica. A cistatina C sérica também constitui um marcador útil de LRA, podendo detectar a existência de LRA 1 a 2 dias antes da creatinina sérica. A cistatina C é um inibidor endógeno da cisteína protease de 13-kDa, produzida pelas células nucleadas numa taxa constante. É livremente filtrada no glomérulo, reabsorvida e catabolizada, não sendo, porém, secretada pelos túbulos.

A classificação da LRA intrínseca em um dos locais histológicos depende, em grande parte, do exame de urina. Por exemplo, na LRA isquêmica ou induzida por nefrotoxinas, o exame de urina revela proteinúria leve e, com frequência, cilindros granulosos pigmentados. Todavia, na glomerulonefrite aguda, observa-se a presença de maior grau de proteinúria, leucócitos, hemácias e cilindros celulares. Na nefrite intersticial, o exame de urina revela proteinúria leve a moderada, leucócitos, hemácias e eosinófilos. A presença de positividade ao heme na tira reagente em mostra de urina recentemente eliminada e a ausência de eritrócitos sugerem a presença de mioglobina ou hemoglobina livre, indicando rabdomiólise ou hemólise. A observação de eosinófilos faz pensar em nefrite intersticial aguda, porém eles também podem ocorrer na ateroembolia renal ou pielonefrite. Cristais urinários específicos igualmente podem indicar as causas da LRA. Por exemplo, são observados cristais de oxalato de cálcio nos casos de ingestão de etilenoglicol, enquanto ocorrem cristais de ácido úrico nos casos da síndrome de lise tumoral. Os índices urinários diagnósticos devem ser solicitados em qualquer caso em que a azotemia pré-renal esteja no diagnóstico diferencial. A glomerulonefrite e a nefrite intersticial aguda exigem biópsia renal para o seu diagnóstico. O Quadro 9.4 apresenta os achados urinários sugestivos de etiologias específicas da LRA.

É importante lembrar que a obtenção de níveis séricos muito altos de creatinina não exclui o diagnóstico de azotemia pré-renal. Uma FE_{Na^+} baixa, inferior a 1%, indica geralmente azotemia pré-renal como etiologia da LRA. Se o paciente tiver DRC antes de desenvolver LRA, uma FE_{Na^+} elevada poderá não indicar NTA. Nos pacientes com DRC, a adaptação à depleção de volume pode levar vários dias, e não apenas horas, e a FE_{Na^+} poderá estar falsamente alta. Deve-se realizar uma ultrassonografia para avaliar a existência de obstrução. Se a situação clínica exigir uma avaliação da vascularização renal, deverão ser efetuados exames com cintigrafia isotópica, Doppler ou angiografia. A Fig. 9.2 apresenta, em linhas gerais, a abordagem clínica para as causas comuns da LRA.

► Complicações

A. Hiperpotassemia

Nos pacientes com LRA, o nível sérico de potássio aumenta rapidamente, sobretudo na presença de lise celular, como a que ocorre na lesão muscular, hemólise, isquemia gastrointestinal, síndrome de lise tumoral, febre alta ou transfusões sanguíneas. A hiperpotassemia é ainda mais agravada pela acidose metabólica, visto que o potássio é deslocado do compartimento intracelular

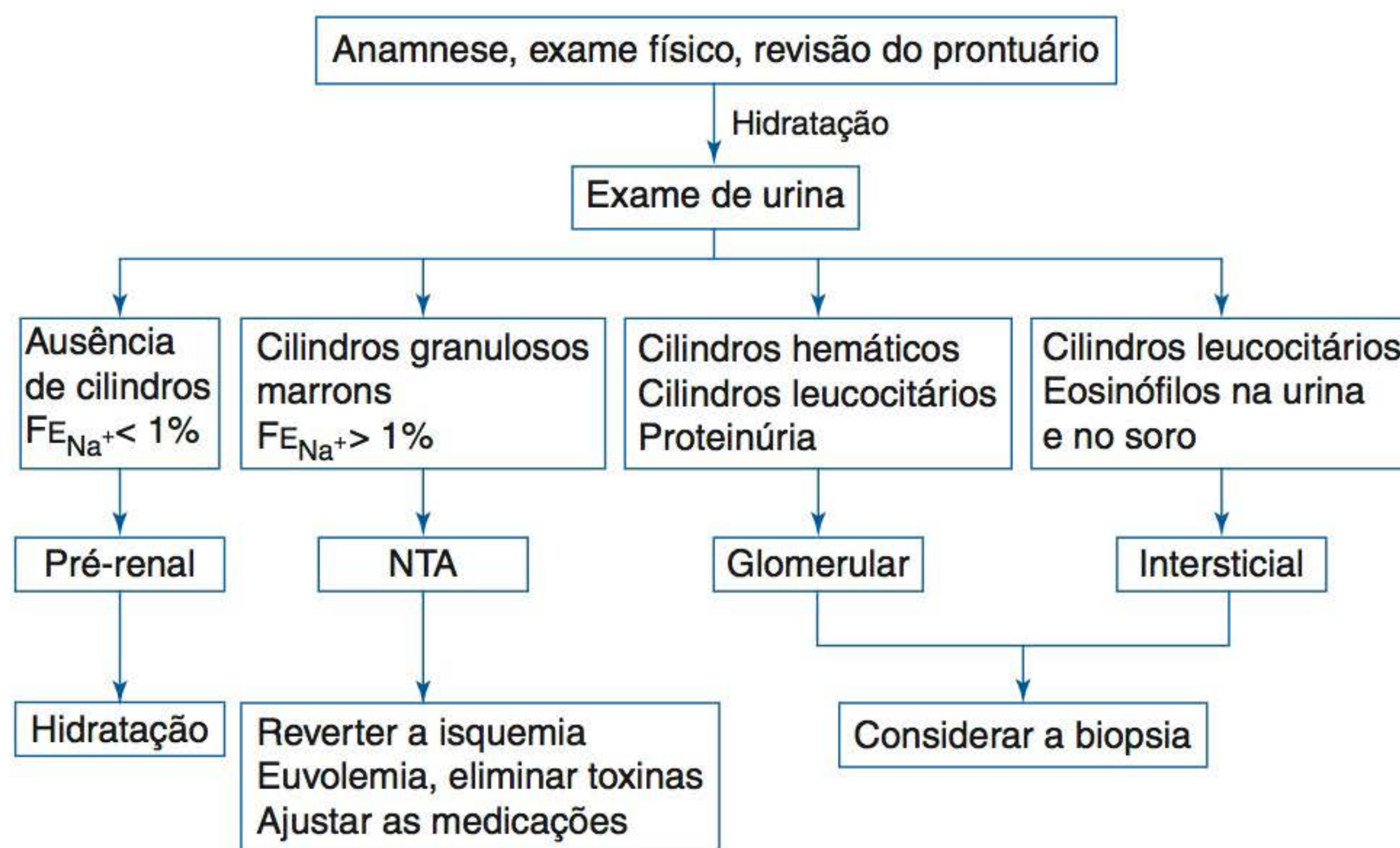
Quadro 9.4 Achados urinários na lesão renal aguda

Etiologia	Sedimento	Fe_{Na^+}	Fe-ureia	Proteinúria
Azotemia pré-renal	Poucos cilindros hialinos	< 1	< 35	Nenhuma ou traços
Isquemia	Células epiteliais, cilindros marrons, cilindros granulosos pigmentados	> 2	> 50	Traços a leve
Nefrite intersticial aguda	Leucócitos, cilindros leucocitários, eosinófilos, eritrócitos, células epiteliais	> 1		Leve a moderada
Glomerulonefrite aguda	Eritrócitos dismórficos, cilindros hemáticos	< 1 no início		Moderada a grave
Pós-renal	Poucos cilindros hialinos, possível presença de eritrócitos	< 1 no início > 1 tardiamente		Nenhuma ou traços
Lise tumoral	Cristais de ácido úrico			Nenhuma ou traços
Trombose arterial/venosa	Eritrócitos			Leve a moderada
Etilenoglicol	Cristais de oxalato de cálcio			Traços a leve

para o extracelular. A concentração sérica de potássio pode ser temporariamente reduzida pela administração de glicose e insulina, bicarbonato, β_2 -agonistas inalados e resinas de ligação de potássio. Entretanto, se a insuficiência renal persistir, a hiperpotassemia continuará a ocorrer e só responderá à terapia renal substitutiva (TRS). Como os pacientes com a LRA são mais sujeitos aos efeitos cardiotoxicos da hiperpotassemia, o nível sérico de potássio deve ser reduzido para níveis não tóxicos o mais rápido possível. O potássio é uma pequena molécula facilmente dialisável. Mesmo com um fluxo sanguíneo de 200 mL/min, concentração de potássio no dialisado de 1 mmol/L e concentração sérica de potássio inicial de 6 mmol/L, são removidos cerca de 60 mmol de potássio por hora.

B. Acidose metabólica

Comumente, a gravidade da acidose metabólica não pode ser explicada pela taxa de produção normal de 1 mEq/kg/dia de íons de hidrogênio. Com frequência, os pacientes com LRA encontram-se em um estado hipercatabólico (febre, traumatismo, sepse), e, além disso, pode ocorrer também acidose láctica devido ao metabolismo anaeróbico (hipoperfusão). A adição de acidose respiratória, secundária à retenção de CO_2 , à acidose metabólica pode resultar em acidemia grave ($pH < 7,1$), que pode ter graves efeitos inotrópicos negativos e metabólicos. A correção da acidose metabólica com a administração intravenosa de bicarbonato de sódio deve ser limitada pelo risco de hipervolemia



▲ **Fig. 9.2** Abordagem em etapas para as causas comuns da lesão renal aguda. Fe_{Na^+} , excreção fracionada de Na^+ ; NTA, necrose tubular aguda.

e/ou hipernatremia. Como o bicarbonato é o tampão comumente usado no dialisado da hemodiálise, a diálise resulta em razoável controle da acidose metabólica e remoção dos ácidos orgânicos. Formas contínuas de diálise também demonstraram ser eficazes na correção da acidose grave.

C. Sobrecarga de volume

A sobrecarga de volume representa um importante problema na LRA oligúrica (débito urinário < 400 mL/dia). Os pacientes em estado grave correm alto risco de desenvolver hipervolemia, visto que a restrição de líquido nem sempre é possível devido à necessidade de administração intravenosa de fármacos, nutrição, sangue e hemoderivados. Além disso, os pacientes frequentemente recebem reanimação hídrica agressiva na fase inicial da doença, o que pode resultar em edemas pulmonar e periférico quando esse líquido é posteriormente redistribuído durante a doença.

A terapia de maior utilidade para a sobrecarga de volume consiste no uso de diuréticos de alça. A furosemida ou outros diuréticos de alça podem ser administrados por via intravenosa, na forma de injeção direta ou infusão contínua. Se for instituída nos estágios iniciais da LRA, esta intervenção, juntamente com a restrição hídrica, poderá ser muito benéfica na prevenção ou minimização da sobrecarga de volume. Quando se utilizam diuréticos, é importante evitar a depleção de volume, visto que a falta de autorregulação renal durante a LRA deixa os rins vulneráveis a insultos hipotensores adicionais.

A hemofiltração, tanto por hemodiálise quanto por terapia renal substitutiva contínua (TRSC), remove líquido e solutos de pequeno peso molecular por convecção, constituindo a modalidade de tratamento de escolha para a remoção de líquido em pacientes hemodinamicamente instáveis. Nos pacientes oligúricos com grau de sobrecarga hídrica, que irão receber grandes quantidades de líquido para fins terapêuticos, a TRS deve ser iniciada precocemente com o objetivo de prevenir o edema pulmonar clinicamente importante. Devem-se evitar episódios de hipotensão, visto que a recuperação da função renal pode ser retardada devido à isquemia recorrente e lesão celular.

D. Hiponatremia

A hiponatremia está habitualmente associada à sobrecarga de volume, sendo as suas manifestações clínicas basicamente de natureza neurológica. A hiponatremia sintomática deve ser tratada de modo agressivo, mas também com cautela, visto que a rápida correção dos baixos níveis de sódio pode levar à mielinólise pontina central se a duração do desequilíbrio eletrolítico se estendeu por mais de 48 h. A faixa-alvo de mudança dos níveis de sódio deve ser de 1 a 2 mEq/L/h até a resolução dos sintomas ou até o aumento dos níveis séricos de sódio para 120 mEq/L.

E. Anemia

A anemia é muito comum em pacientes com LRA. Vários mecanismos estão envolvidos. A causa mais comum da anemia associada à LRA consiste na produção inadequada de eritropoietina, e a menor responsividade à eritropoietina desempenha seu

papel. Observa-se também um aumento na taxa de destruição dos eritrócitos em consequência de sua maior fragilidade. Além disso, os pacientes com LRA têm maior tendência ao sangramento de vários locais, devido à disfunção plaquetária secundária à azotemia.

F. Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é comum em pacientes com LRA. O principal mecanismo consiste em diminuição da excreção renal, destruição tecidual e deslocamento do espaço intracelular para o extracelular. Quando o paciente pode ingerir alimento, a hiperfosfatemia deve ser tratada com quelantes de fósforo, como carbonato de cálcio, acetato de cálcio, cloridrato de sevelâmer ou carbonato de lantano. Se o produto cálcio × fósforo for elevado (> 70) ou a concentração de fosfato exceder 5,5 mEq/L, deverá ser usado um quelante sem cálcio, como o sevelâmer ou o lantano.

G. Desequilíbrio de outros eletrólitos

A hipocalcemia, apesar de comum, raramente requer tratamento. Os fatores responsáveis pela hipocalcemia são hipomagnesemia, hiperfosfatemia, resistência ao paratormônio, falta de vitamina D ativa, sequestro de cálcio nos tecidos, uso de hemoderivados armazenados em citrato e uso de infusões de bicarbonato de sódio. Raramente, os pacientes poderão apresentar hipercalcemia se o distúrbio subjacente consistir em neoplasia maligna ou mieloma múltiplo. A hipercalcemia também pode ocorrer na LRA devido à rabdomiólise.

► Tratamento

A. Azotemia pré-renal

Por definição, a azotemia pré-renal é rapidamente reversível com a restauração da perfusão renal. A hipovolemia causada pela hemorragia pode ser corrigida, de modo ideal, com concentrados de hemácias se o hematócrito está perigosamente baixo. Na ausência de sangramento ativo, a solução fisiológica pode ser suficiente. Recentemente, o uso rotineiro de coloides tem sido associado a desfechos adversos, assim seu uso é questionável. O potássio sérico e o equilíbrio acidobásico devem ser monitorados em todos os indivíduos. A insuficiência cardíaca pode exigir tratamento agressivo com agentes inotrópicos positivos, agentes redutores da pré-carga e pós-carga, bem como dispositivos mecânicos, como balão intra-aórtico. O tratamento com líquidos constitui um desafio particular nos pacientes com cirrose, exigindo cuidadosa monitoração para evitar a maior formação de ascite.

B. Necrose tubular aguda

O tratamento da NTA é habitualmente de suporte. Para tentar converter a LRA oligúrica em não oligúrica, pode-se administrar um diurético de alça, como a furosemida. Entretanto, deve-se evitar a depleção de volume em consequência do diurético. O uso de manitol deve ser evitado, visto que poderá precipitar

insuficiência cardíaca congestiva devido à expansão do volume intravascular, se o débito urinário permanecer baixo. Na LRA oligúrica, o tratamento consiste em restrição de líquidos apenas para repor as perdas insensíveis mensuráveis, restrição de potássio e limitação do aporte de fósforo.

Não existem dados de estudos clínicos prospectivos para sustentar o uso da dopamina em baixa dose na proteção ou melhora da função renal em pacientes com NTA ou LRA. Não foi constatado que a dopamina melhora a sobrevida ou elimina a necessidade de diálise na LRA.

C. Papel da terapia renal substitutiva na lesão renal aguda

A diálise é o único tratamento aprovado pelo FDA para a LRA. Embora a hemodiálise seja a modalidade-padrão em pacientes hemodinamicamente estáveis com LRA, tanto a terapia renal substitutiva contínua (CRRT) quanto a diálise peritoneal são também usadas em casos selecionados. Os fatores que determinam a escolha da modalidade são o estado catabólico, a estabilidade hemodinâmica e, se a principal meta consiste na remoção de solutos (uremia, hiperpotassemia), remoção de líquido ou ambas.

1. Indicações para a diálise — As indicações para a TRS em pacientes com a LRA consistem na sobrecarga hídrica refratária, hiperpotassemia, acidose metabólica grave, azotemia, sinais de uremia, como pericardite, neuropatia ou declínio inexplicado do nível de consciência e *overdose* com agente/toxina dialisável.

Na tentativa de minimizar a morbidade, a diálise geralmente deve ser iniciada antes do aparecimento de complicações devidas à insuficiência renal. Os nefrologistas frequentemente instituem a TRS mesmo na ausência das indicações anteriormente mencionadas, quando a ureia sanguínea atinge 60 a 80 mg/dL, a fim de prevenir as complicações da LRA. Hoje, a diálise peritoneal (DP) é raramente realizada em adultos como modalidade de tratamento para a LRA. Essa modalidade pode ser usada em populações selecionadas de pacientes com dificuldade de acesso, contraindicação à anticoagulação ou hemodinamicamente instáveis.

2. Hemodiálise — A hemodiálise frequente é necessária para controlar as anormalidades metabólicas e o estado de volemia na LRA. Os pacientes hipercatabólicos necessitam de diálise mais agressiva para manter concentrações de solutos aceitáveis ou ótimas, seja em estado de equilíbrio dinâmico, seja como médias no decorrer do tempo. A hemodiálise diária pode resultar em melhor controle da uremia, menor número de episódios hipotensivos durante a hemodiálise e resolução mais rápida da LRA do que a hemodiálise convencional (em dias alternados).

3. Terapias renais substitutivas contínuas (CRRT) — As CRRT envolvem tratamentos com diálise (remoção de solutos à base de difusão) ou filtração (remoção de soluto e água à base de convecção), que operam de modo contínuo. As várias formas de CRRT são a hemofiltração venovenosa contínua (CVVH), a hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), a hemodiálise arteriovenosa contínua (CAVHD), a hemodiafiltração venovenosa

contínua (CVVHDF), a ultrafiltração contínua lenta (SCUF) e a diálise de baixa eficiência sustentada (SLED).

As CRRT têm várias vantagens teóricas sobre a hemodiálise intermitente em pacientes em estado grave com LRA. Essas vantagens consistem no controle contínuo e acurado do volume, aumento da dose de diálise, estabilidade hemodinâmica, capacidade de proporcionar um suporte nutricional agressivo, remoção gradativa e contínua de líquido e solutos, bem como possível efeito anti-inflamatório. Os pacientes com falência múltipla de órgãos ou sepse necessitam de grandes quantidades de volume na forma de hemoderivados, vasopressores e nutrição parenteral. Nestas situações, as terapias contínuas oferecem a possibilidade de remover o líquido, produzindo, na maioria dos pacientes, um balanço de volume ótimo. A possível eliminação dos mediadores inflamatórios constitui outra vantagem da CRRT. Muitos mediadores propostos da sepse têm um peso molecular abaixo do ponto de corte dos hemofiltros, por isso são filtráveis. A CRRT também pode ser mais benéfica em pacientes com aumento da pressão intracraniana, bem como insuficiência hepática fulminante e LRA combinadas. Entretanto, a superioridade da CRRT em termos de desfecho para os pacientes ainda é controversa.

Vários estudos procuraram estabelecer a dose ideal de terapia renal substitutiva contínua na lesão renal aguda. Em um estudo, os pacientes foram randomizados para três doses (determinadas como taxa de fluxo efluente) de hemofiltração venovenosa contínua (CVVH): 20 mL/kg/h, 35 mL/kg/h e 45 mL/kg/h. Embora se tenha constatado significativa melhora na sobrevida com a dose intermediária (35 mL/kg/h) em comparação com a dose mais baixa (25 mL/kg/h), nos pacientes não sépticos não houve nenhum benefício adicional associado à dose mais alta (45 mL/kg/h). Em outro estudo, a CVVH, numa taxa de fluxo efluente média de 25 mL/kg/h, foi comparada com a hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF) numa taxa de fluxo efluente total média de 42 mL/kg/h (25 mL/kg/h de ultrafiltração e 18 mL/kg/h de fluxo de dialisado). A dose mais alta de terapia, fornecida na forma de CVVHDF, foi associada à melhora da sobrevida. Esses resultados sugerem que o benefício associado à maior depuração de solutos pode ser obtido através do aumento da convecção (hemofiltração) ou adição de um componente difusivo (hemodiálise). Por conseguinte, os dados atuais sustentam que uma taxa de fluxo efluente durante a CRRT de pelo menos 35 mL/kg/h está associada à melhora da sobrevida em comparação com doses mais baixas. Entretanto, nenhum benefício adicional em termos de sobrevida foi estabelecido com doses mais altas de terapia.

O suporte renal intensivo em pacientes em estado grave com lesão renal aguda não diminuiu a taxa de mortalidade nem melhorou a recuperação da função renal e nem reduziu a taxa de falência não renal de órgãos em comparação com a terapia menos intensiva envolvendo uma dose definida de hemodiálise intermitente, 3 vezes/semana, e terapia renal substitutiva contínua numa dose de 20 mL/kg/h.

A CRRT também tem algumas desvantagens. O transporte dos pacientes para investigações técnicas torna-se muito mais complicado, e, muitas vezes, é necessário usar um novo conjunto de tubos descartáveis para reiniciar a diálise. É preciso uma anticoagulação contínua durante a CRRT, por conseguinte o risco de sangramento é maior na CRRT do que na HD.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 356:26-30, 2000.

Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure, *Kidney Int* 70:1312-1317, 2006.

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network New England Journal of Medicine, 359(1):7-20, 2008 Jul 3.

D. Nutrição na lesão renal aguda

Evidências recentes indicam a necessidade de dispensar maior atenção ao espaço nutricional dos pacientes com insuficiência renal crônica e LRA. É comum haver catabolismo excessivo, causado por choque, sepse, queimaduras ou rabdomiólise. Durante a sepse, as citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral, são estimuladas e aumentam a degradação do músculo esquelético. O grave catabolismo final das proteínas pode acelerar a velocidade de elevação das concentrações plasmáticas de potássio, fósforo, metabólitos nitrogenados e ácidos que não contêm nitrogênio. A uremia aguda está associada a um aumento da gliconeogênese e da degradação das proteínas, bem como a uma redução da síntese proteica. A resistência à insulina, o hiperparatireoidismo secundário, o aumento das concentrações de glucagon e a acidose metabólica também contribuem para a desnutrição na LRA.

A terapia renal substitutiva (TRS) em si pode causar o aumento do metabolismo através de vários mecanismos. Perdas inevitáveis de nutrientes durante a TRS também causam aumento do catabolismo. Se forem usadas membranas de alto fluxo, as perdas de aminoácidos aumentarão em 30% em comparação com as membranas de baixo fluxo. As perdas de aminoácidos com a CRRT podem variar de 7 a 50 g/dia. Essa remoção inevitável de nutrientes predispõe o paciente com LRA a um balanço nitrogenado negativo. Além do maior catabolismo, os pacientes com LRA também apresentam menor utilização de nutrientes disponíveis. Anormalidades no eixo do hormônio de crescimento, fator de crescimento insulino-símile 1 (IGF-1), impedem a utilização ótima dos nutrientes disponíveis. Embora a concentração plasmática de hormônio do crescimento aumente na insuficiência renal, verifica-se uma resistência ao hormônio em nível celular. Além disso, muitos pacientes são incapazes de alimentar-se adequadamente devido à anorexia ou vômitos. A desnutrição é um preditor do desfecho em pacientes com LRA.

O aporte de proteínas deve ser em torno de 1,2 a 1,4 g/kg, e 20 a 25% das calorias diárias devem ser fornecidos na forma de lipídios. A glicose é habitualmente administrada em uma

solução a 70%. As necessidades energéticas estimadas de pacientes com LRA caem habitualmente entre 30 e 40 kcal/kg do peso corporal normal/dia. As necessidades de vitaminas e minerais não foram bem-definidas para os pacientes com LRA. Entretanto, as vitaminas hidrossolúveis devem ser suplementadas, visto que se perdem durante a TRS. São necessários estudos controlados, relativos à nutrição, visto que as necessidades nutricionais para a HD versus CRRT podem ser diferentes.

Augustine JJ *et al.*: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with AKI. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1000.

Chan LN: Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(2):207.

Friedrich JO *et al.*: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142(7):510.

Schiffl H *et al.*: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346(5):305.

► Prognóstico

O desfecho dos pacientes com LRA permanece consistentemente numa taxa de sobrevida de 50% apesar dos avanços na tecnologia. O prognóstico para os pacientes hospitalizados com LRA depende, em grande parte, do setor onde se encontram (UTI ou enfermaria). Nos pacientes hospitalizados com LRA causada por NTA, a fase oligúrica da NTA dura 1 a 2 semanas, mas pode persistir por 4 a 6 semanas. É seguida de uma fase diurética. Embora a uremia e sobrecarga de volume possam ser controladas com diálise, a LRA e suas complicações agravam o desfecho do paciente. A sobrevida após a LRA é significativamente influenciada pela gravidade da doença subjacente e o número de órgãos em falência. A taxa de mortalidade de pacientes com LRA em uso de respirador é de cerca de 80%, aumentando significativamente com o crescente número de órgãos não respiratórios em falência. A LRA oligúrica, que se desenvolve em um contexto cirúrgico ou em pacientes idosos, está associada a maior taxa de mortalidade do que as outras formas de LRA. Foi observado que, após receber alta de hospitalização por razões que incluíram a LRA, uma fração substancial de pacientes necessitaram de TRS em instituições de cuidados prolongados.

Em resumo, a LRA continua representando um desafio clínico para os médicos e pesquisadores. O reconhecimento dos pacientes de risco, a instituição de medidas preventivas e a vigilância rigorosa, assim como o tratamento precoce da lesão renal aguda são muito mais efetivos do que o tratamento da LRA já estabelecida com TRS.

Mehta RL *et al.*: Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66(4):1613.

Síndrome hepatorenal

Florence Wong, MD, FRACP, FRCP(C)

10



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Insuficiência renal em pacientes com insuficiência hepática avançada (aguda ou crônica) na ausência de quaisquer causas identificáveis de patologia renal.
- ▶ Exclusão de todas as causas de insuficiência renal, funcionais ou orgânicas.

▶ Considerações gerais

A disfunção renal representa um problema comum e grave em pacientes com doença hepática avançada, estimando-se que ocorra em 10% dos pacientes hospitalizados com cirrose. Trata-se de uma síndrome caracterizada por (1) oligúria, grave retenção renal de sódio e azotemia rapidamente progressiva, (2) instabilidade circulatória com vasodilatação arterial sistêmica pronunciada e ativação dos sistemas vasoativos, assim como (3) prognóstico muito sombrio. Sem tratamento, a sobrevivência mediana dos pacientes com síndrome hepatorenal tipo 1 é da ordem de 1 a 2 semanas, enquanto é de cerca de 20% em 1 ano para os pacientes com a síndrome hepatorenal tipo 2. Entretanto, a síndrome hepatorenal sempre foi considerada uma forma de insuficiência renal funcional, visto que os rins de pacientes com síndrome hepatorenal, quando transplantados em um indivíduo com falência renal, recuperam a sua função normal. De forma semelhante, a função renal também melhora em pacientes com cirrose terminal após transplante de fígado, embora a função renal possa permanecer anormal por um período razoável de tempo no pós-operatório.

A síndrome hepatorenal é definida como o desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com insuficiência hepática avançada (aguda ou crônica), na ausência de quaisquer causas identificáveis de patologia renal. Trata-se de um diagnóstico de exclusão, quando foram afastadas todas as outras causas de insuficiência renal, funcionais ou orgânicas. O International Ascites Club define mais extensamente os critérios para o diagnóstico da

síndrome hepatorenal, como mostra o Quadro 10.1. É preciso ressaltar que os parâmetros urinários são de suporte, porém não essenciais para o diagnóstico de síndrome hepatorenal. Por exemplo, o volume urinário é habitualmente $< 500 \text{ mL/dia}$, porém existem formas não oligúricas de síndrome hepatorenal. A excreção urinária de sódio é habitualmente $< 10 \text{ mEq/dia}$ na síndrome hepatorenal. Todavia, foram relatados casos de síndrome hepatorenal bem documentada com nível de sódio urinário $> 10 \text{ mEq/dia}$. Por fim, embora a osmolalidade urinária seja mais alta que a osmolalidade plasmática na maioria dos pacientes com síndrome hepatorenal, pode ocorrer uma diminuição da osmolalidade urinária com a progressão da insuficiência renal.

O International Ascites Club dividiu a síndrome hepatorenal em tipo 1 e tipo 2. A síndrome hepatorenal tipo 1 caracteriza-se por um rápido declínio da função renal, definido como um aumento de 2 vezes no nível sérico de creatinina, até um nível superior a 220 mol/L ($2,5 \text{ mg/dL}$), ou uma redução da depuração da creatinina à metade, para menos de 20 mL/min em 2 semanas. A apresentação clínica é de insuficiência renal aguda. Em geral, o paciente se mostra muito doente, com icterícia pronunciada e coagulopatia grave. Na síndrome hepatorenal tipo 2, a função renal sofre deterioração mais lenta com o aumento do nível sérico de creatinina para mais de 133 mol/L ($1,5 \text{ mg/dL}$) ou redução da depuração da creatinina para menos de 40 mL/min no decorrer de várias semanas a meses. A apresentação clínica é de insuficiência renal gradual em paciente com cirrose e ascite refratária.

▶ Patogenia

A fisiopatologia da síndrome hepatorenal é complexa. A característica essencial da síndrome hepatorenal é a hipoperfusão renal devida a uma redução da pressão de perfusão renal, bem como à vasoconstrição renal ativa, processo que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e a uma redução da taxa de filtração glomerular. Muitos fatores fisiopatológicos estão envolvidos no desenvolvimento da síndrome hepatorenal em pacientes com cirrose terminal.

Quadro 10.1 Critérios diagnósticos para a síndrome hepatorenal

Cirrose com ascite
Creatinina sérica $>133 \mu\text{mol}/\ell$ (1,5 mg/dℓ)
Nenhuma melhora da creatinina sérica (diminuição para um nível de $\leq 133 \mu\text{mol}/\ell$) depois de pelo menos 2 dias de suspensão dos diuréticos e expansão do volume com albumina; a dose recomendada de albumina é de 1 g/kg do peso corporal/dia até uma dose máxima de 100 g/dia
Ausência de choque
Nenhum tratamento recente ou atual com agentes nefrotóxicos
Ausência de doença renal parenquimatosa, conforme indicado pela proteinúria $> 500 \text{ mg}/\text{dia}$, micro-hematúria (> 50 eritrócitos por campo de grande aumento) e/ou ultrassonografia renal anormal

Reproduzido, com autorização, de Salerno F *et al.*: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310.

A. Alterações hemodinâmicas na cirrose

A cirrose hepática e a hipertensão portal caracterizam-se por aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica, resultando na denominada circulação hiperdinâmica. A base da circulação hiperdinâmica consiste em vasodilatação arterial sistêmica, o que ocorre principalmente na circulação esplâncnica, em consequência da maior resistência ao fluxo portal devido à cirrose e da presença de vasodiladores em excesso e/ou menor responsividade da vascularização a vasoconstritores endógenos. Clinicamente, manifesta-se na forma de hipotensão sistêmica, taquicardia, pressão do pulso larga e periferia quente. A resposta homeostática consiste na ativação de vários sistemas vasoconstritores, como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático e a arginina

vasopressina. Estes sistemas neutralizam os efeitos de vasodilatação dos vasodiladores e fazem com que os rins passem a reter sódio e água a fim de manter a estabilidade hemodinâmica. Com a evolução da cirrose, a hipotensão sistêmica agrava-se à medida que aumenta a vasodilatação arterial sistêmica, e, em algum momento, a pressão de perfusão renal cai. Combinada com os níveis crescentes dos vasoconstritores sistêmicos, observa-se uma queda gradual do fluxo sanguíneo renal total. Quando a produção de vasodiladores endógenos intrarrenais não consegue mais acompanhar a queda do fluxo sanguíneo renal, surge a insuficiência renal (Fig. 10.1).

B. Papel da contração mesangial

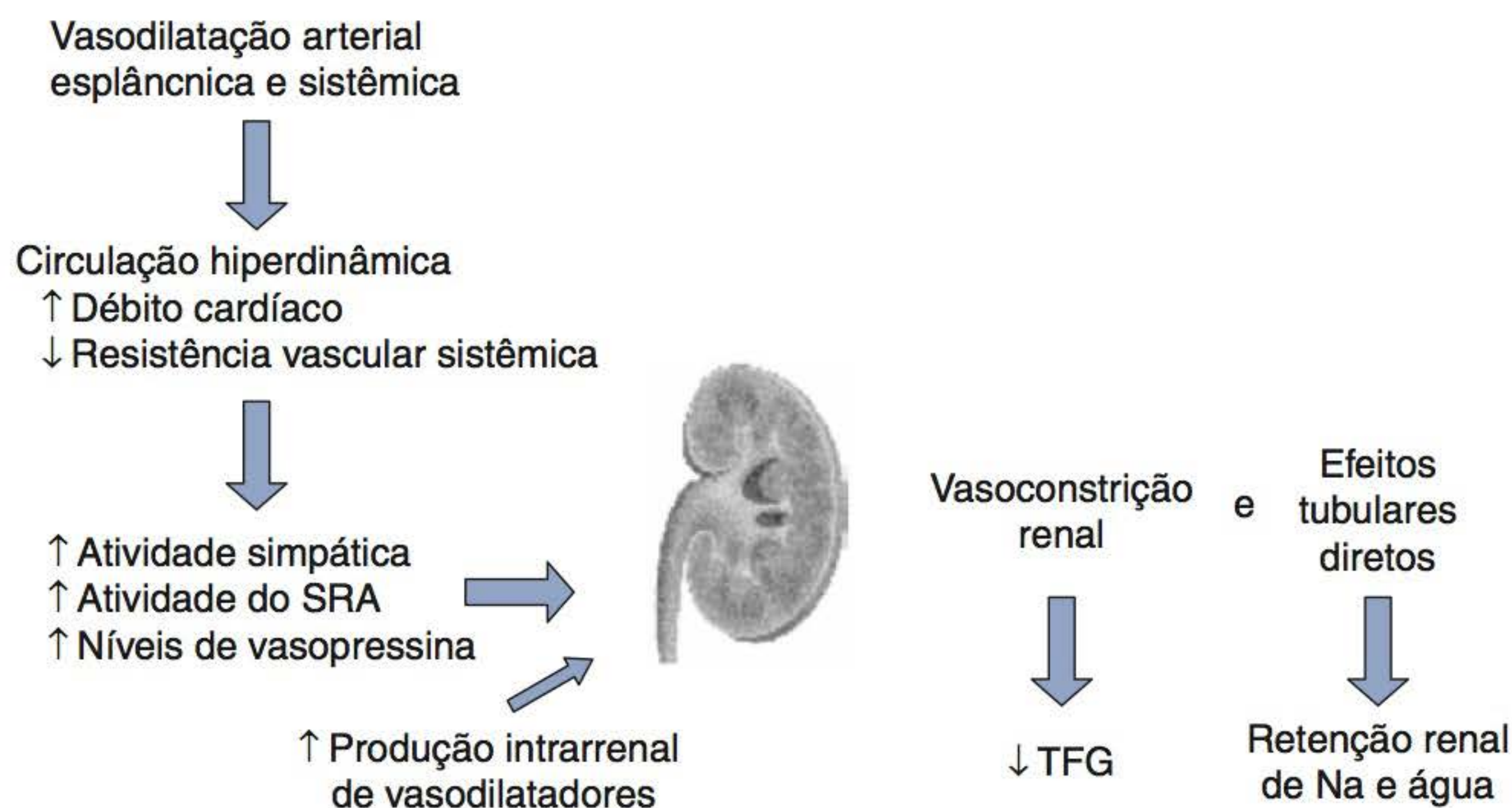
Em todos os pacientes cirróticos com redução semelhante do fluxo sanguíneo renal irão desenvolver a síndrome hepatorenal. Por conseguinte, outros fatores também devem desempenhar um papel patogênico. Além da redução do fluxo sanguíneo renal, diversos vasoconstritores, em particular a endotelina 1 e os leucotrienos, também podem causar contração mesangial, reduzindo, assim, o coeficiente de ultrafiltração glomerular e diminuindo ainda mais a taxa de filtração glomerular.

C. Papel da hipertensão portal

A hipertensão portal está associada à redução do fluxo sanguíneo renal e pode desempenhar um papel na patogenia da síndrome hepatorenal. A conexão entre a hipertensão portal e a hemodinâmica renal pode ser o sistema nervoso simpático.

D. Papel da disfunção hepática

A hipoperfusão renal, devido a uma redução dos vasodiladores renais, na cirrose também pode estar relacionada à disfunção hepática. Todavia, o mecanismo pelo qual a disfunção hepática pode induzir diretamente a uma diminuição dos



▲ **Fig. 10.1** Fisiopatologia da síndrome hepatorenal. TFG, taxa de filtração glomerular; SRA, sistema renina-angiotensina.

vasodilatadores renais não está bem elucidado. É possível que o fígado esteja envolvido na síntese ou liberação dos vasodilatadores renais, como o óxido nítrico. A icterícia grave associada à insuficiência hepática pode sensibilizar a vascularização renal aos efeitos vasoconstritores da norepinefrina, resultando em maior vasoconstrição renal na presença de qualquer nível circulante de norepinefrina. Os níveis elevados de ácidos biliares observados na colestase podem causar vasodilatação arterial, exacerbando, dessa maneira, a instabilidade hemodinâmica. Em outras palavras, a disfunção hepática “torna uma situação ruim, pior”. Nos pacientes com icterícia grave (bilirrubina $> 510 \text{ mol/l}$), ocorre nefrotoxicidade da bilirrubina direta.

E. Fatores precipitantes

Pelo menos 50% dos pacientes com a síndrome hepatorenal chegam ao hospital com função renal quase normal. Por conseguinte, é o que os médicos fazem com esses pacientes que precipita frequentemente a síndrome hepatorenal. Tais eventos precipitantes provocam uma redução adicional no enchimento da circulação arterial efetiva, exagerando a instabilidade hemodinâmica, resultando em hipoperfusão renal ainda mais acentuada e diminuição da taxa de filtração glomerular.

1. Terapia diurética — Os pacientes cirróticos com ascite refratária (Quadro 10.2) apresentam uma redução do volume sanguíneo arterial efetivo e não respondem de modo satisfatório à terapia diurética. A terapia com diuréticos, ao diminuir o volume intravascular, exagera ainda mais a redução do volume sanguíneo arterial efetivo e predispõe o paciente ao desenvolvimento da síndrome hepatorenal. Os médicos tendem a aumentar a dose dos diuréticos quando observam uma resposta diurética e natriurética inadequada a despeito da elevação dos níveis séricos de creatinina. Os pacientes cirróticos com ascite refratária excretam apenas cerca de 500 mL de urina por dia mesmo na presença de nível sérico “normal” de creatinina. Por conseguinte, quando doses crescentes de diuréticos não resultam em aumento do volume urinário ou da excreção urinária de sódio, qualquer aumento adicional nas doses de diuréticos aumenta a probabilidade de desenvolvimento da síndrome hepatorenal nesses pacientes. Por outro lado, a diminuição da dose de diuréticos em um paciente com ascite refratária e elevação do nível sérico de creatinina pode reverter a disfunção renal.

Quadro 10.2 Definição da ascite refratária¹

Perda de peso $\leq 1,5 \text{ kg/semana}$ enquanto recebe	
400 mg de espironolactona	} $\geq 1 \text{ semana, enquanto recebe}$
ou	
30 mg de amilorida	
mais	
160 mg de furosemida ao dia	
Restrição dietética de sódio $\leq 50 \text{ mmol/dia}$	

¹Os pacientes que não toleram a terapia com diuréticos devido ao desenvolvimento de complicações também são considerados portadores de ascite refratária.

2. Paracentese de grande volume — Leva a uma exageração da circulação hiperdinâmica. Ocorre maior vasodilatação da circulação sistêmica cerca de 24 h após paracentese de grande volume. A ativação adicional subsequente dos sistemas vasoconstritores predispõe o paciente ao desenvolvimento da síndrome hepatorenal. A redução da intensidade/frequência da paracentese pode evitar potencialmente as consequências hemodinâmicas deletérias e reduzir o risco de desenvolvimento da síndrome hepatorenal.

3. Peritonite bacteriana espontânea — Estima-se que pelo menos 30% dos pacientes com peritonite bacteriana espontânea irão desenvolver a síndrome hepatorenal apesar do tratamento adequado da infecção. Foi postulado que a sepse na cirrose induz à maior produção de várias citocinas e endotoxinas, o que estimula a produção de óxido nítrico e outros vasodilatadores, causando maior vasodilatação arterial. Por conseguinte, a peritonite bacteriana espontânea exagera a redução do volume sanguíneo arterial efetivo e aumenta o risco de maior deterioração da hemodinâmica sistêmica, levando a uma diminuição da função renal.

4. Sangramento gastrointestinal — A perda aguda de sangue com a contração aguda do volume sanguíneo leva habitualmente à necrose tubular aguda, e não à síndrome hepatorenal. Entretanto, os pacientes com cirrose descompensada e sangramento gastrointestinal podem desenvolver uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica que se manifesta na forma de elevação da temperatura, taquicardia, taquipneia e leucocitose com ou sem infecção, associada à ativação de numerosas citocinas. Nesta situação também, tais citocinas podem estimular a produção de óxido nítrico e outros vasodilatadores. Por conseguinte, o paciente com sangramento gastrointestinal também está predisposto a um maior agravamento da vasodilatação arterial sistêmica devido ao fato de que a resposta inflamatória concomitante irá produzir mais vasodilatadores, agravando o enchimento arterial efetivo deficiente. O sangramento gastrointestinal também predispõe o paciente cirrótico ao desenvolvimento de infecção, que prenuncia a ocorrência de ressangramento após o controle do episódio de sangramento inicial. A presença de infecção em um paciente cirrótico com hemorragia gastrointestinal contribui para a resposta inflamatória e a produção de citocinas, exagerando ainda mais a instabilidade hemodinâmica e aumentando a probabilidade de desenvolvimento da síndrome hepatorenal. Para sustentar essa hipótese, o uso rotineiro de antibióticos profiláticos em pacientes com cirrose que apresentam sangramento gastrointestinal levou a uma redução significativa na incidência da síndrome hepatorenal associada ao episódio de sangramento.

5. Colestase — A obstrução biliar aguda está associada ao desenvolvimento de comprometimento renal, levando a sugerir que a maior produção de F_2 -isoprostanos na colestase é responsável pelo desenvolvimento de insuficiência renal, visto que os F_2 -isoprostanos são potentes vasoconstritores renais, e a administração de antioxidantes que reduzem os níveis de F_2 -isoprostanos está associada à melhora da função renal. A colestase em si parece prejudicial à circulação sistêmica. Não surpreende que, quando a colestase é superposta à cirrose e hipertensão portal, as alterações circulatórias tendem a agravar-se, predispondo o paciente ao desenvolvimento da síndrome hepatorenal.

6. Agentes nefrotóxicos — O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) não seletivos na cirrose está associado a uma redução da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular, secundária à inibição da produção renal de prostaglandinas vasodilatadoras. Além disso, os AINE comprometem a excreção renal de sódio e água, sendo tais efeitos independentes da deterioração observada na hemodinâmica renal. Esses efeitos são particularmente pronunciados na cirrose com ascite, visto que os referidos pacientes dependem da produção intrarrenal de prostaglandinas para neutralizar os efeitos de vários vasoconstritores. Por conseguinte, os pacientes cirróticos com ascite não devem receber AINE para evitar o desenvolvimento da síndrome hepatorenal. Os pacientes cirróticos dependem do sistema renina-angiotensina ativado para manter a pressão arterial sistêmica. Por conseguinte, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas da angiotensina II pode resultar em hipotensão arterial e precipitar insuficiência renal nesses pacientes.

A patogenia da síndrome hepatorenal pode ser mais bem recapitulada pela teoria dos dois golpes (Fig. 10.2). O paciente cirrótico com doença hepática avançada e ascite maciça apresenta comprometimento do estado circulatório (primeiro golpe). A ativação de vários mecanismos compensatórios mantém a circulação. A progressão da doença hepática com deterioração da circulação levará ao desenvolvimento da síndrome hepatorenal (casos não precipitados). Alternativamente, a presença de um fator precipitante determinará a rápida deterioração da circulação sistêmica e desenvolvimento da síndrome hepatorenal (segundo golpe).

► Achados clínicos

A. Tipo 1

A síndrome hepatorenal tipo 1 caracteriza-se por deterioração rápida e progressiva da função renal. O paciente fica em geral doente, com cirrose hepática gravemente descompensada,

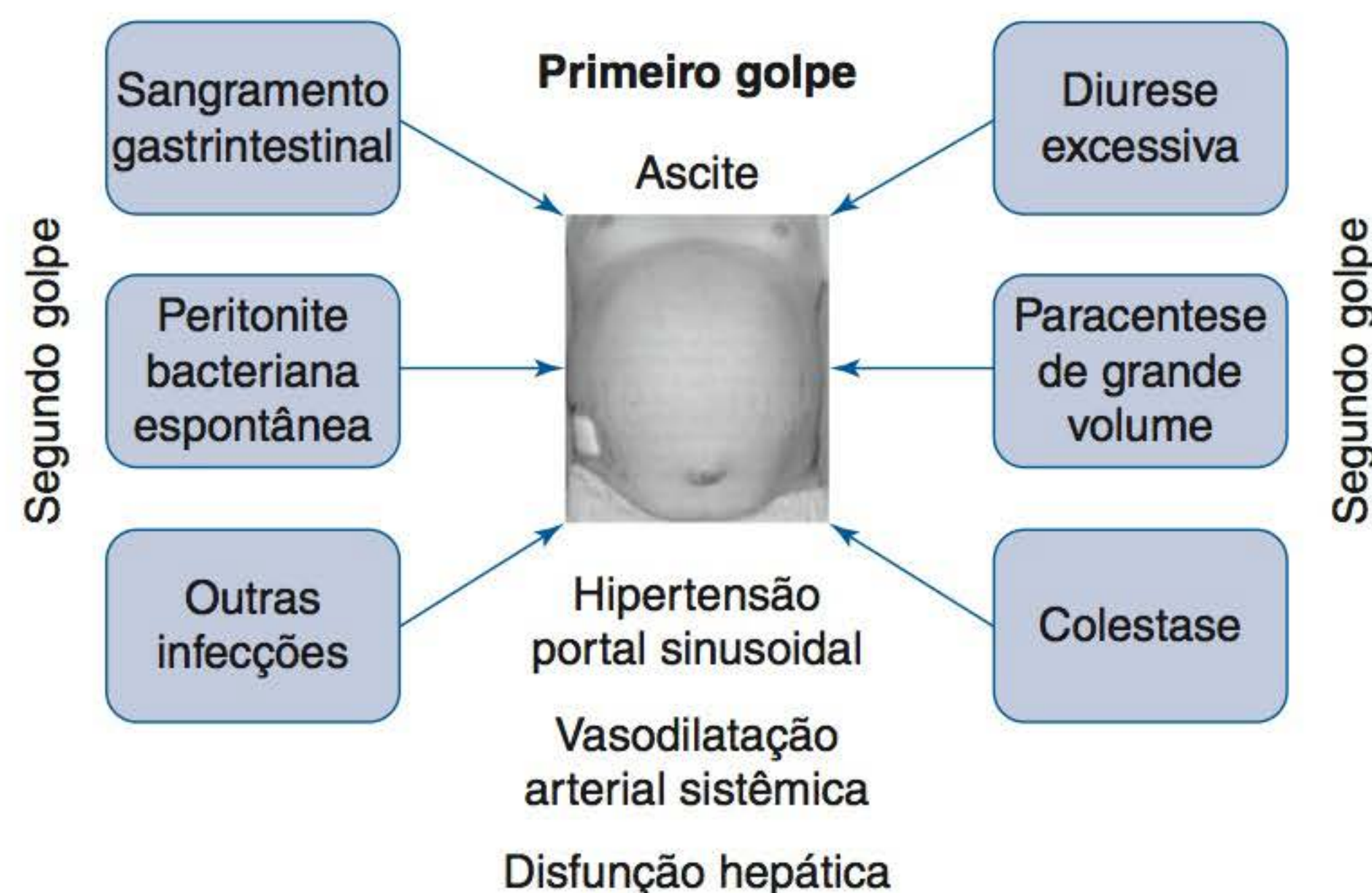
icterícia e hiponatremia. Surgem oligúria e níveis crescentes de creatinina no decorrer de poucos dias. Em cerca de 50% dos pacientes, não existe causa precipitante óbvia. Na outra metade, o início da síndrome hepatorenal segue algum evento precipitante bem definido, como infecção, hemorragia gastrointestinal significativa ou diurese excessivamente agressiva ou paracentese de grande volume ($> 5 \ell$), sem reposição do volume intravascular. Ao exame, esses pacientes habitualmente exibem sinais evidentes ou estigmas de insuficiência hepática. Pode haver evidências de encefalopatia com asterixe (*flapping*) e hiper-reflexia, porém os pacientes habitualmente não entram em coma até os estágios finais.

Clinicamente, o paciente pode aparecer hipovolêmico com baixa pressão venosa jugular. Há circulação hiperdinâmica óbvia com taquicardia pronunciada, pressão arterial normal baixa ou hipotensão franca e sopro sistólico pré-cordial. A ascite é frequentemente maciça com ou sem edema de membros inferiores associado.

No decorrer dos anos, foi constatado que vários fatores estão associados a maior risco de desenvolvimento de síndrome hepatorenal tipo 1 (Quadro 10.3). Todos esses parâmetros estão relacionados com a instabilidade hemodinâmica grave e acentuada retenção renal de sódio e água.

B. Tipo 2

Os pacientes com a síndrome hepatorenal tipo 2 apresentam níveis séricos de creatinina relativamente estáveis que gradativamente aumentam no decorrer de um período de vários meses. São habitualmente pacientes estáveis da classe B de Child-Pugh com relativa preservação da função hepática, mas com história de ascite resistente a diuréticos. A icterícia é leve, e o paciente exibe habitualmente algum grau de coagulopatia. Em geral, não há encefalopatia hepática. O débito urinário é mantido no decorrer de várias semanas a meses e só diminui lentamente à medida que aumenta o nível sérico de creatinina.



▲ **Fig. 10.2** A patogenia da síndrome hepatorenal.

Quadro 10.3 Fatores associados a maior risco de desenvolvimento da síndrome hepatorenal tipo 1

Baixa pressão arterial
 Taxa de filtração glomerular de $< 50 \text{ mL/min}$
 Creatinina sérica $> 133 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($1,5 \text{ mg/dL}$)
 Ureia sanguínea $> 21 \text{ mmol/L}$ ($\sim 125 \text{ mg/dL}$)
 Hiponatremia
 Hiperpotassemia
 Baixa excreção urinária de sódio
 Osmolalidade plasmática baixa
 Osmolalidade urinária alta
 Excreção reduzida de água livre após uma carga hídrica
 Atividade da renina plasmática elevada
 Norepinefrina plasmática elevada

Diagnóstico diferencial

O médico precisa reconhecer que pode ocorrer disfunção renal a despeito de um nível sérico normal de creatinina, o que pode ser devido a dois fatores: (1) os pacientes cirróticos são frequentemente consumidos, com redução da massa muscular e, portanto, níveis séricos de creatinina normais mais baixos, e (2) a presença de nível elevado de bilirrubina pode interferir na determinação da creatinina. Uma creatinina de $> 88 \text{ } \mu\text{mol/L}$ em um paciente com cirrose deve alertar o médico quanto à presença de disfunção renal.

A síndrome hepatorenal representa apenas uma pequena porção das causas de insuficiência renal em pacientes cirróticos descompensados com ascite. Trata-se de um diagnóstico de exclusão. Para estabelecer um diagnóstico de síndrome hepatorenal, é preciso haver integridade da circulação do paciente e nenhuma evidência de doença renal intrínseca (orgânica).

A. Insuficiência renal pré-renal

Os pacientes com cirrose descompensada, bem como ascite e instabilidade hemodinâmica poderão desenvolver comprometimento renal se a circulação for ainda mais comprometida. Por conseguinte, os eventos que tendem a reduzir ainda mais o volume intravascular, como sangramento gastrointestinal, paracentese de grande volume e diurese excessiva, provavelmente levam ao desenvolvimento de insuficiência renal. Pode-se deduzir que os pacientes com evidências de vasodilatação arterial significativa, como pressão arterial baixa e taquicardia, devem ser considerados candidatos a receber uma reposição de volume intravascular junto à paracentese de grande volume. De forma semelhante, a reanimação após sangramento gastrointestinal deve ser a mais completa possível. É muito tentador aumentar as doses de diuréticos em pacientes que apresentam ascite volumosa e débito urinário inadequado. O resultado final pode ser maior redução da função renal, visto que o volume intravascular está ainda mais comprometido. Com frequência, ao reduzir ou eliminar as doses de diuréticos, o nível sérico de creatinina pode diminuir, acompanhado de melhora do débito urinário. Baixa

excreção urinária de sódio não pode ser usada como guia para a presença de insuficiência pré-renal, visto que os pacientes com a síndrome hepatorenal apresentam redução do volume sanguíneo arterial efetivo e, portanto, também exibem baixa excreção urinária de sódio. Na verdade, os pacientes com cirrose descompensada, ascite e insuficiência renal devem ser estimulados com uma carga hídrica, com enchimento da pressão venosa central até 10 cm de água. As soluções coloides são preferidas, visto que os cristaloides tendem a se distribuir diretamente na cavidade peritoneal na forma de ascite, não sendo retidos na circulação. Se o paciente tiver insuficiência renal pré-renal, o nível sérico de creatinina deverá diminuir lentamente com o reenchimento gradativo da circulação.

B. Doença renal orgânica

Os pacientes com cirrose descompensada também podem desenvolver doença renal orgânica. Com efeito, muitas doenças renais orgânicas ocorrem em consequência de hepatopatia (Quadro 10.4). Alternativamente, existem muitas doenças sistêmicas que podem afetar simultaneamente o fígado e os rins (Quadro 10.5). A doença renal intrínseca ou estrutural pode ser excluída pela presença de sedimento urinário inativo, excreção urinária de proteína $< 500 \text{ mg/dia}$ e ultrassonografia normal de ambos os rins. Com frequência, é difícil diferenciar a síndrome hepatorenal da necrose tubular aguda. Contudo, mostra-se importante distinguir essas duas condições quando se consideram a terapia e o prognóstico. Tipicamente, ocorre uma excreção urinária de sódio de $< 10 \text{ mmol/L}$ na síndrome hepatorenal, enquanto uma excreção urinária de sódio de $> 20 \text{ mmol/L}$ é típica da necrose tubular aguda devido à reabsorção de sódio comprometida em decorrência da lesão dos túbulos renais. Todavia, essa distinção nem sempre é confiável, especialmente nos estágios tardios da síndrome hepatorenal. Pode ocorrer também necrose tubular aguda, devendo tal possibilidade ser considerada quando a insuficiência renal surge de modo abrupto após hipovolemia, choque séptico ou exposição a nefrotoxinas.

Quadro 10.4 Doenças hepáticas primárias complicadas por doenças renais

Doença hepática	Doença renal
Hepatite alcoólica	Nefropatia pela IgA
Hepatite B	Glomerulonefrite Poliarterite nodosa Crioglobulinemia
Hepatite C	Glomerulonefrite Crioglobulinemia
Ictericia obstrutiva	Insuficiência renal aguda
Cirrose biliar primária	Acidose tubular renal Nefrite intersticial
Doença de Wilson	Acidose tubular renal

Quadro 10.5 Doenças sistêmicas que afetam tanto o fígado quanto os rins

Fármacos		
Paracetamol	Insuficiência hepática	Insuficiência renal aguda/crônica
Ácido acetilsalicílico	Hepatite aguda Síndrome de Reye	Necrose papilar
Gravidez	HELLP Ruptura hepática	Pré-eclâmpsia
Cistos	Doença hepática policística	Doença renal policística
Sarcoidose	Granulomas hepáticos Hipertensão portal	Cálculos renais
Diabetes	Esteatoepatite	Nefropatia diabética
Amiloidose	Hepatomegalia	Síndrome nefrótica
Anemia falciforme	Hiperbilirrubinemia Cálculos biliares Colecistite Hemocromatose secundária	Hematúria Infarto renal
Hemoglobinúria paroxística noturna	Síndrome de Budd-Chiari Trombose da veia porta	Hemoglobinúria
Choque	Hepatite isquêmica	Necrose tubular aguda

Tratamento

Em pacientes com cirrose e insuficiência hepática aguda ou crônica, cujos níveis séricos de creatinina são $> 133 \text{ mol/l}$ ($1,5 \text{ mg/dl}$), deve-se proceder a uma avaliação completa para excluir outras causas de doença renal. Além disso, os pacientes devem ser inicialmente estimulados com líquido para avaliar a sua resposta e tratar a hipovolemia subclínica. Todos os fatores precipitantes de síndrome hepatorenal devem ser investigados e corrigidos. Uma cuidadosa avaliação da história do paciente deverá identificar eventos precedentes, como sangramento gastrointestinal, diurese excessiva ou paracentese agressiva. Deve-se suspeitar de sepse em todo paciente cirrótico com deterioração renal mesmo na ausência de sintomas. Pode não haver febre nem leucocitose. Deve-se efetuar uma avaliação completa para a sepse e obter culturas, incluindo exame do líquido ascítico para excluir a possibilidade de peritonite bacteriana espontânea. Deve-se excluir uma exposição recente a nefrotoxinas, como AINE ou aminoglicosídeos, antes da elevação da creatinina sérica. Ao contrário da crença geral, não foi constatado que o uso de meios de contraste radiológicos seja prejudicial à função renal na cirrose. Na presença de proteinúria e/ou hematúria, é necessário efetuar investigações adicionais para excluir doenças parenquimatosas renais. Deverá ser considerada a realização de biópsia renal se houver forte suspeita de glomerulonefrite. Por fim, deverá ser efetuada uma ultrassonografia do

abdome para determinar se o paciente apresenta insuficiência renal obstrutiva.

Uma vez estabelecido firmemente o diagnóstico de síndrome hepatorenal, as opções de tratamento visam corrigir os diferentes aspectos da fisiopatologia da síndrome hepatorenal. Os pacientes devem receber suporte até a recuperação hepática ou realização de transplante de fígado.

A. Farmacologia

O objetivo da farmacoterapia é melhorar a hemodinâmica sistêmica. Essa melhora pode ser obtida aumentando a vasoconstrição sistêmica ou a esplâncnica. A primeira melhora a pressão de perfusão renal, enquanto a segunda redistribui parte do volume esplâncnico para a circulação sistêmica, melhorando, dessa maneira, o volume sanguíneo arterial sistêmico com a consequente melhora da perfusão renal e filtração glomerular.

1. Dopamina — A dopamina em baixa dose é um vasodilatador renal. Apesar desta ação, não foi constatado ser efetiva na melhora da taxa de filtração glomerular em pacientes cirróticos com ascite refratária, porém sem a síndrome hepatorenal, ou em pacientes cirróticos com a síndrome hepatorenal estabelecida. Além disso, nos pacientes cirróticos com ascite refratária, porém sem a síndrome hepatorenal, foi constatado que a dopamina diminui a pressão arterial e acentua a hipertensão portal. Por conseguinte, não deve ser administrada a pacientes cirróticos com ascite refratária ou síndrome hepatorenal.

2. Norepinefrina — Embora o uso de norepinefrina intravenosa ($0,5$ a 3 mg/h) em combinação com albumina intravenosa e furosemida, em um estudo de pequeno porte, tenha resultado na reversão da síndrome hepatorenal, o uso rotineiro da norepinefrina para a síndrome hepatorenal não pode ser recomendado até que sejam obtidos os resultados de estudos clínicos controlados e randomizados.

3. Análogos da vasopressina

A. ORNIPRESSINA — Constitui um agonista não seletivo dos receptores de vasopressina V1. Produz preferencialmente a vasoconstrição da vasculatura esplâncnica com o consequente aumento da pressão sistêmica e pressão de perfusão renal. Enquanto o tratamento com ornipressina e albumina melhorou a função renal em pacientes cirróticos com a síndrome hepatorenal, existe maior risco de complicações isquêmicas graves e potencialmente fatais associadas ao uso da ornipressina. Por conseguinte, o uso desse agente para a síndrome hepatorenal é bastante limitado, não sendo a ornipressina mais comercialmente disponível.

B. TERLIPRESSINA — Trata-se de um análogo sintético da vasopressina com atividade vasoconstritora intrínseca. Constitui também um agonista da vasopressina V1 não seletivo, mas que apresenta menor incidência de complicações isquêmicas do que a vasopressina ou a ornipressina. Possui também a vantagem de uma meia-vida mais longa em relação à vasopressina, possibilitando a sua administração na forma de injeção direta a

cada 4 h. A infusão intravenosa de terlipressina, em uma dose de 0,5 a 2 mg/4 a 6 h, até 15 dias, está associada à melhora da função renal, porém habitualmente não para a faixa normal, com níveis suprimidos de atividade da renina plasmática e aldosterona, aumento dos níveis do fator natriurético atrial e alguma melhora na excreção urinária de sódio, sem efeitos colaterais graves na maioria dos pacientes. Não se sabe ao certo se este tratamento por mais de 15 dias resultaria em melhora adicional da função renal. A terlipressina não está disponível na América do Norte, porém constitui a terapia de primeira linha para a síndrome hepatorrenal na Europa.

4. Midodrina e octeotrídeo — A midodrina é um agonista -adrenérgico oral que melhora a pressão arterial sistêmica e, consequentemente, a pressão de perfusão renal. O octeotrídeo é um análogo de ação longa da somatostatina que antagoniza a ação de vários vasodilatadores esplâncnicos e reduz o desequilíbrio entre a extensão da vasodilatação arterial e o volume intravascular. O uso de midodrina ou octeotrídeo isoladamente não demonstrou ser útil para os pacientes com a síndrome hepatorrenal. Entretanto, quando a midodrina é associada à expansão do volume plasmático e octeotrídeo, observa-se frequentemente significativa melhora na hemodinâmica sistêmica e renal, bem como na excreção urinária de sódio, juntamente com a melhora parcial da função renal. O uso dessa combinação é popular na América do Norte devido à falta de disponibilidade da terlipressina. Entretanto, a sua utilidade no tratamento da síndrome hepatorrenal ainda aguarda os resultados de estudos clínicos controlados e randomizados de maior porte.

5. Antagonistas do receptor de endotelina — A endotelina foi postulada como mediadora da vasoconstrição intrarrenal na síndrome hepatorrenal, sendo o tratamento com antagonistas do receptor de endotelina associado a aumentos relacionados com a dose tanto na taxa de filtração glomerular quanto no fluxo plasmático renal. Entretanto, com base na experiência da autora, o uso de um antagonista não seletivo do receptor de endotelina em pacientes cirróticos com a síndrome hepatorrenal resultou em diminuição tanto da função renal quanto do volume urinário (dados não publicados). Por conseguinte, estes agentes só deveriam ser usados em um contexto de estudo clínico.

6. Pentoxifilina — É um inibidor da fosfodiesterase com atividade antifator de necrose tumoral. Enquanto o uso de pentoxifilina em pacientes com cirrose alcoólica aguda resultou em diminuição significativa na incidência da síndrome hepatorrenal, não foram conduzidos estudos para avaliar a pentoxifilina no tratamento da síndrome hepatorrenal estabelecida.

B. Diálise extracorpórea com albumina

A diálise extracorpórea com albumina é um sistema que utiliza um dialisado contendo albumina, isento de células, que recircula e é perfundido através de colunas de carvão ativado e troca aniônica. Um dispositivo para diálise extracorpórea com albumina é o *molecular adsorbents recirculating system* (MARS). Durante a diálise, um circuito fechado do dialisado possibilita

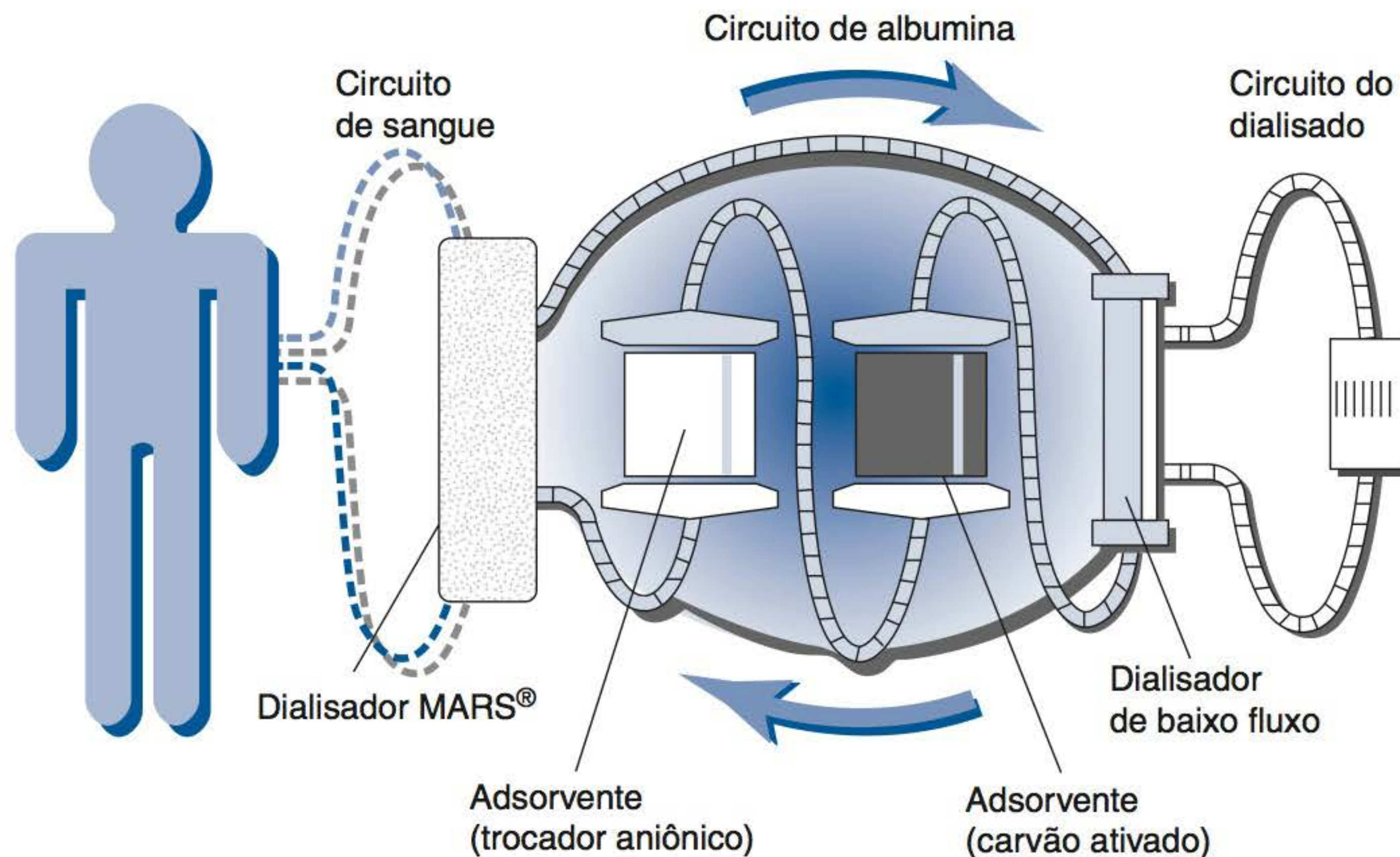
a transferência de toxinas ligadas à albumina do plasma para uma membrana permeável de polissulfona saturada. A albumina com a toxina ligada à membrana é reciclada por regeneração contínua de locais ligantes livres. Em seguida, as toxinas hidrossolúveis podem ser removidas com o uso de colunas de carvão ativado e resinas trocadoras iônicas como adsorventes (Fig. 10.3). O sistema é muito eficiente para remover moléculas com peso molecular de menos de 50 kDa. A justificativa para o uso do MARS no tratamento da síndrome hepatorrenal reside na sua capacidade de remover numerosas citocinas, como fatores de necrose tumoral e interleucina 6, implicadas na produção de vários vasodilatadores. Por conseguinte, ao reduzir os níveis de vasodilatadores, o resultado esperado consiste em melhora da hemodinâmica sistêmica, portanto melhor perfusão e função renais.

A diálise com MARS reduz os níveis séricos de bilirrubina e creatinina, sendo associada a um pequeno prolongamento da sobrevida dos pacientes. No momento atual, ainda não foi estabelecido se a redução nos níveis séricos de creatinina com o tratamento MARS é mantida após a interrupção do MARS. Tampouco foi definida a duração do tratamento MARS para que se possa obter melhora sustentada da função renal. Por conseguinte, o MARS não deve ser usado no tratamento dos pacientes com a síndrome hepatorrenal, exceto no contexto de um estudo clínico.

C. Derivação por *stent* portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)

O TIPS é uma prótese que atua como ponte entre um ramo da veia porta e um ramo da veia hepática (Fig. 10.4), funcionando efetivamente como derivação portocava laterolateral; mostra-se muito eficaz para reduzir a pressão portal. Como a hipertensão portal sinusoidal desempenha um papel fundamental no controle da hemodinâmica renal, não surpreende que a inserção de TIPS, especialmente em pacientes cirróticos com ascite refratária e algum grau de disfunção renal, esteja associada a melhora tanto da taxa de filtração glomerular quanto do fluxo sanguíneo renal. Além disso, o TIPS devolve uma porção significativa do volume esplâncnico para a circulação sistêmica, levando à supressão de vários neuro-hormônios vasoativos com a consequente melhora da perfusão renal. O tratamento bem-sucedido da síndrome hepatorrenal tipo 2 em pacientes cirróticos com ascite refratária também pode resultar na eliminação da ascite. É preciso ressaltar que o TIPS frequentemente leva à melhora da função renal, embora não possa normalizá-la.

Foram feitas tentativas para combinar várias opções de tratamento visando à correção de diversos aspectos da fisiopatologia da síndrome hepatorrenal. Uma dessas combinações é o uso de farmacoterapia seguida de TIPS em pacientes com a síndrome hepatorrenal tipo 1. Por exemplo, o uso de midodrina, octeotrídeo e albumina, seguido de TIPS, em pacientes que responderam ao tratamento e foram considerados candidatos a receber um TIPS foi associado à manutenção da função renal normal e posterior eliminação da ascite com melhora da sobrevida. O desafio é como selecionar a terapia de combinação mais apropriada para cada paciente.

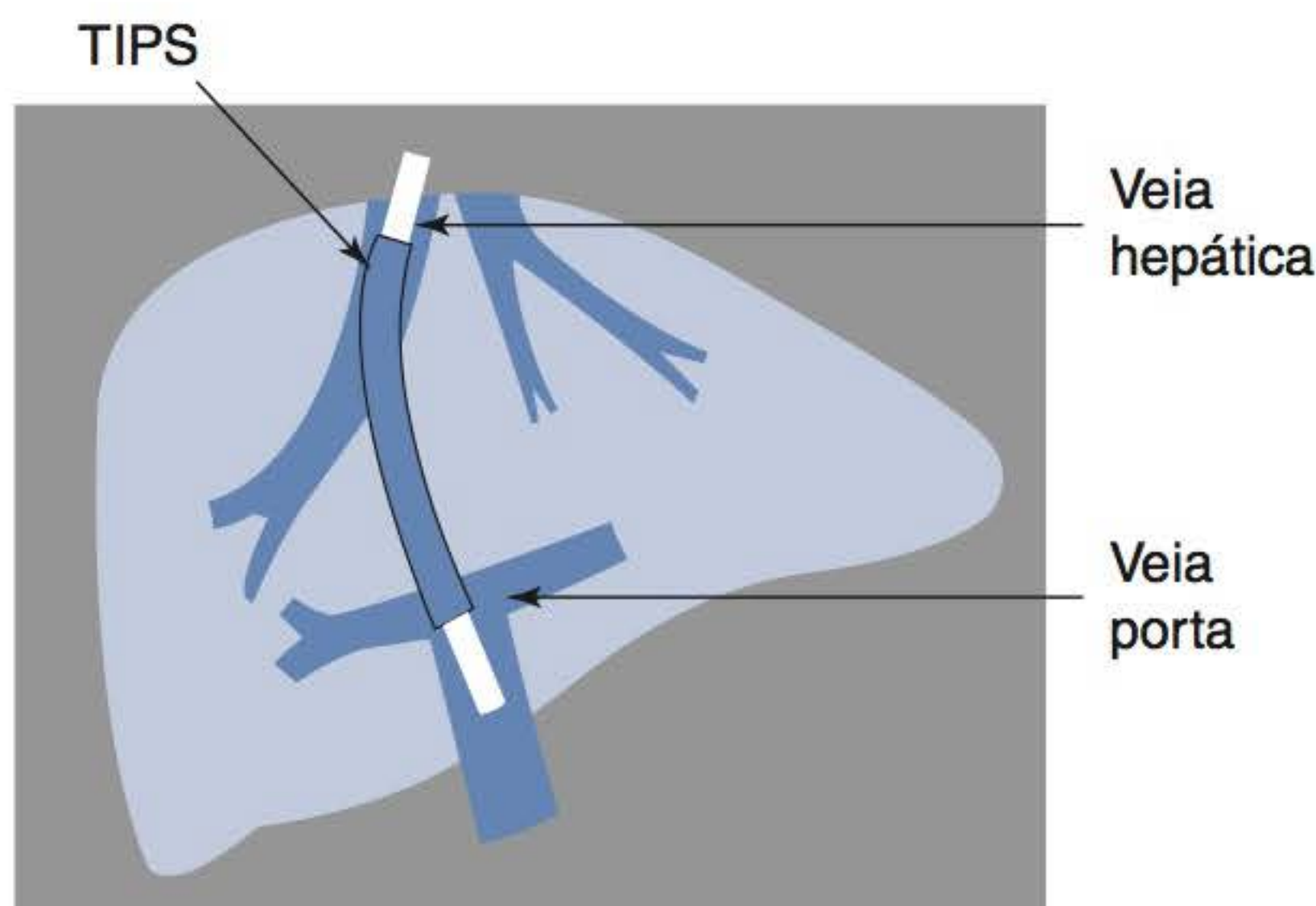


▲ **Fig. 10.3** Sistema de recirculação molecular adsorvente (*Molecular adsorbents recirculating system, MARS*).

D. Transplante de fígado

O transplante de fígado continua sendo o único tratamento permanente efetivo para a síndrome hepatorenal, visto que corrige a disfunção hepática e elimina a hipertensão portal. A função renal melhora em pacientes com a síndrome hepatorenal após transplante, estando associada à redução dos níveis plasmáticos de fatores vasoativos, embora a taxa de filtração glomerular geralmente permaneça subnormal. Os pacientes com a síndrome hepatorenal submetidos a transplante têm menor probabilidade de sobrevida tanto do enxerto quanto do paciente após transplante de fígado, em comparação com

pacientes sem a síndrome hepatorenal. Além disso, os pacientes com a síndrome hepatorenal necessitam de permanência mais prolongada na unidade de terapia intensiva, maior hospitalização e maior número de tratamentos com diálise após transplante de fígado. Nos pacientes cuja síndrome hepatorenal é tratada antes do transplante de fígado, o desfecho clínico pós-transplante é significativamente melhorado, assemelhando-se ao de pacientes transplantados sem a síndrome hepatorenal. Por conseguinte, nos pacientes com a cirrose terminal aguardando transplante de fígado, todas as tentativas devem ser feitas para melhorar a função renal, a fim de maximizar o desfecho após o transplante.



▲ **Fig. 10.4** Desenho esquemático de uma derivação por stent portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) *in situ*.

► Prevenção

O aspecto mais importante do tratamento da síndrome hepatorenal é prevenir a sua ocorrência, o que pode ser obtido evitando ou minimizando a deterioração das funções hepática e circulatória, bem como a hipoperfusão renal.

A. Uso criterioso de diuréticos

Ocorre comprometimento renal induzido por diuréticos em 20% dos pacientes com ascite. O comprometimento se dá quando a taxa de diurese excede a taxa de reabsorção de ascite com a consequente redução no volume sanguíneo arterial efetivo. A insuficiência renal é habitualmente reversível com a interrupção dos diuréticos. Pacientes com ascite sem edema têm a capacidade de mobilização máxima de apenas 700 ml de líquido ascítico por dia. Qualquer diurese de mais de 700 ml/dia ocorre à custa de contração do volume plasmático com risco de insuficiência renal. Os pacientes com edema

periférico parecem protegidos desses efeitos devido à mobilização preferencial do edema, podendo ser submetidos a diurese com segurança numa taxa mais rápida (mais de 2 kg/dia) até o desaparecimento do edema.

B. Evitar o uso de agentes nefrotóxicos

Os AINE não devem ser administrados a pacientes cirróticos com ascite, visto que a incidência de insuficiência renal com o seu uso é muito maior do que na população geral. Esses fármacos inibem a formação de prostaglandinas intrarrenais, que são vasodilatadores que neutralizam os efeitos de vários vasoconstritores sobre a circulação renal. Os pacientes com cirrose e ascite têm predisposição à necrose tubular aguda com o uso de aminoglicosídeos, de modo que esses fármacos devem ser evitados. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores da angiotensina II resultam em hipotensão arterial e predispoem os pacientes cirróticos ao desenvolvimento de insuficiência renal, por isso tais agentes também devem ser evitados.

C. Profilaxia contra o desenvolvimento de infecções bacterianas

Os pacientes cirróticos com sangramento gastrointestinal exibem alta incidência de infecção, especialmente peritonite bacteriana espontânea. Como as infecções, ocultas ou comprovadas, constituem o fator deflagrador da insuficiência renal na cirrose, os pacientes com sangramento gastrointestinal devem receber profilaxia com antibióticos. Foi constatado que a profilaxia antibiótica a curto prazo melhora a taxa de sobrevida nos pacientes cirróticos com sangramento gastrointestinal. Entretanto, ainda não foi estabelecida a duração necessária da profilaxia com antibióticos durante qualquer episódio de sangramento gastrointestinal.

D. Profilaxia em casos de infecções bacterianas estabelecidas

Uma vez estabelecida a infecção, a liberação de várias citocinas e endotoxinas associadas à resposta inflamatória deflagra a produção de numerosos vasodilatadores. A consequente vasodilatação arterial sistêmica exagera o desequilíbrio entre a capacitância vascular e o volume intravascular no paciente cirrótico, predispondo-o ao desenvolvimento de insuficiência renal. Foi constatado que as infusões de albumina reduzem a incidência de insuficiência renal e melhoram a taxa de mortalidade em comparação com os antibióticos usados como única medicação em pacientes com peritonite bacteriana espontânea. Mas ainda existe muita resistência ao uso de albumina em certas partes do mundo, devido à preocupação de transmitir doenças desconhecidas. Além disso, a albumina é de alto custo e não se sabe se o suporte líquido com cristaloides ou outros coloides em pacientes que não receberam albumina produz os mesmos resultados. Contudo, até que os resultados de outros estudos clínicos estejam disponíveis, parece prudente administrar albumina para prevenir a insuficiência renal durante episódios de infecção.

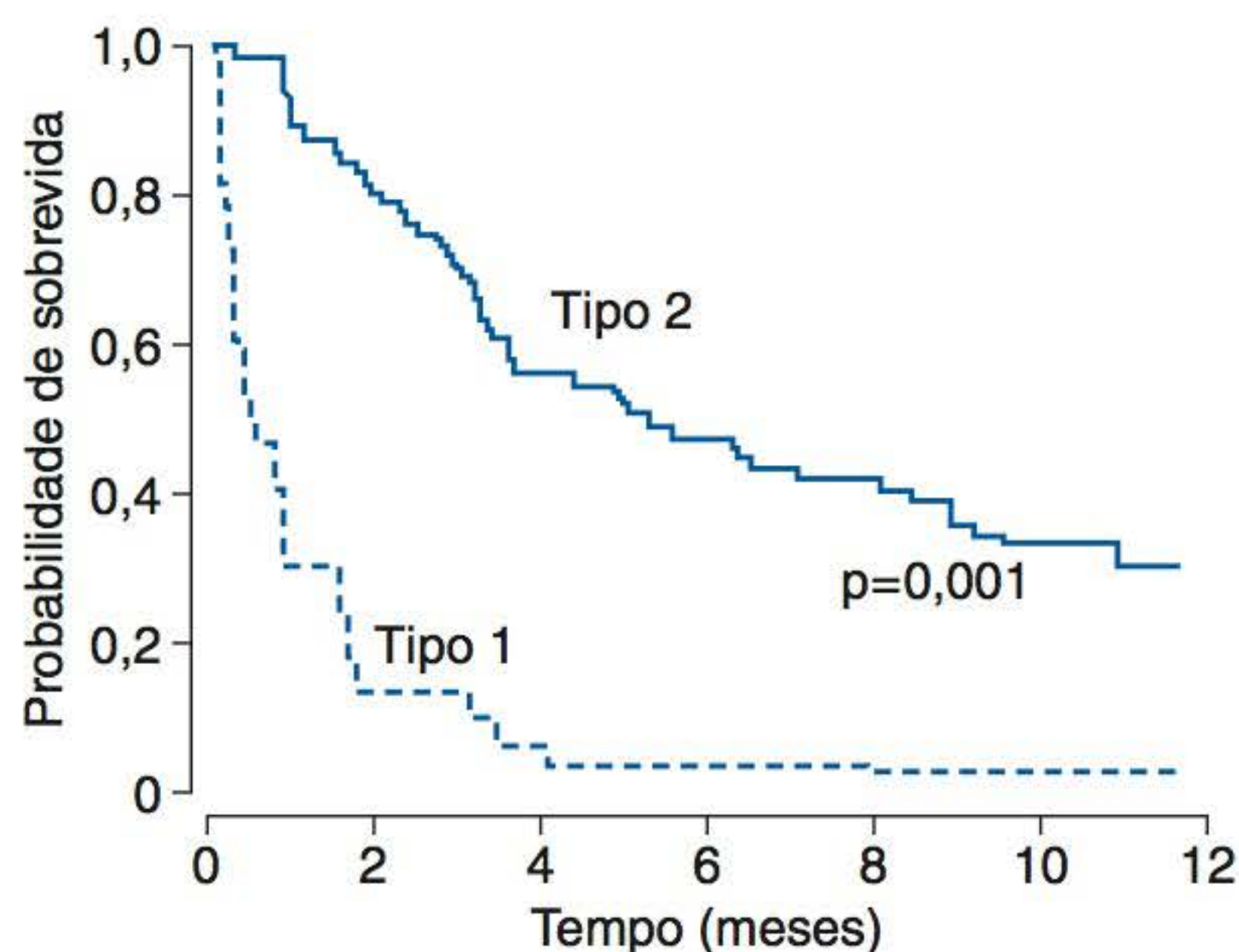
E. Profilaxia contra a disfunção circulatória

A paracentese de grande volume de $> 5 \text{ l}$ está associada à deterioração da hemodinâmica sistêmica com a redução da resistência vascular sistêmica, portanto vasodilatação, constituindo a denominada disfunção circulatória pós-paracentese. Por conseguinte, pode ser prudente usar agentes vasoconstritores, como a terlipressina, para limitar a vasodilatação arterial e prevenir as alterações circulatórias que ocorrem em pacientes submetidos à paracentese de grande volume.

Foi sugerida a administração de pentoxifilina como profilaxia contra o desenvolvimento da síndrome hepatorenal em pacientes com hepatite alcoólica, visto que foi constatado que ela reduz a incidência de síndrome hepatorenal. Como se trata de um fármaco relativamente inócuo, e o seu custo não é proibitivo, pode ser administrada a pacientes com hepatite alcoólica até que sejam obtidos os resultados de estudos clínicos controlados e randomizados.

► Prognóstico

A síndrome hepatorenal é uma complicação temida da cirrose com desfecho sombrio. Os pacientes não tratados com a síndrome hepatorenal tipo 2 apresentam prognóstico ligeiramente melhor do que aqueles com a síndrome hepatorenal tipo 1, com sobrevida mediana de meses em lugar de semanas (Fig. 10.5). Entretanto, a sua sobrevida é ainda mais curta que a de pacientes cirróticos com ascite, porém sem disfunção renal. Os pacientes sem fatores precipitantes de síndrome hepatorenal tendem a ter sobrevida ligeiramente mais longa, enquanto os que desenvolvem síndrome hepatorenal em consequência de sepse tendem a apresentar uma sobrevida mais curta. Com a melhor compreensão sobre a fisiopatologia da síndrome hepatorenal e a disponibilidade de um tratamento mais eficaz, houve uma significativa melhora no desfecho desses pacientes. Como existe uma escassez mundial de ór-



▲ **Fig. 10.5** Sobrevida de pacientes com síndrome hepatorenal. (Adaptada, com autorização, de Gines P *et al.*: Hepatorenal syndrome. Lancet 2003;362:1819.)

gãos doados para transplante de fígado, a estratégia pode consistir em utilizar a farmacoterapia ou o TIPS, ou uma combinação de ambos como ponte para o transplante de fígado.

Foram realizados avanços significativos no tratamento da síndrome hepatorenal, que costumava estar associada a uma taxa de mortalidade de quase 100%. Com base em princípios fisiopatológicos firmes, com reversão dos fatores que causam vasoconstrição renal extrema, porém potencialmente reversível, dispomos, no momento, de um arsenal terapêutico para tratar da síndrome hepatorenal. O diagnóstico de síndrome hepatorenal não é mais sinônimo de uma sentença de morte, porém um desafio terapêutico envolvendo uma equipe de intensivistas, hepatologistas, nefrologistas, radiologistas intervencionistas e cirurgiões de transplante para continuar melhorando o prognóstico desses pacientes. O ônus para nós, médicos, é reconhecer o início da síndrome hepatorenal e iniciar o seu tratamento imediato antes que estes pacientes sigam o caminho inevitável da insuficiência hepática.

Angeli P: Prognosis of hepatorenal syndrome — has it changed with current practice? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl. 3):44.

Cardenas A: Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *AM J Gastroenterol* 2005;100:460.

Cassinello C *et al.*: Effects of orthotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:179.

Gines P *et al.*: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819.

Gines P *et al.*: Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl. 3):57.

Moreau R *et al.*: Terlipressin in patients with cirrhosis and Type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923.

Salerno F *et al.*: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310.

Sherman DS *et al.*: Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *AM J Kidney Dis* 2004;41:269.

Rabdomiólise

James P. Knochel, MD

11



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Dor, hipersensibilidade ou fraqueza musculares.
- ▶ Elevação da creatinoquinase MM.

▶ Considerações gerais

A rabdomiólise é um distúrbio que se desenvolve em consequência de lesão ou deficiência metabólica da célula musculoesquelética (miócito), resultando em lise da membrana celular (sarcolema) e vazamento de seu conteúdo (mioglobina, enzimas, fósforo e potássio) no sangue. A mioglobina é rapidamente filtrada pelo glomérulo e, quando aparece na urina, define o termo mioglobinúria. Embora alguns pacientes tenham poucos sintomas, a maioria apresenta dor, hipersensibilidade, rigidez e fraqueza musculares. O nível sérico de creatinoquinase (CK) da isoforma MM quase sempre fica elevado. Uma rara exceção é a mionecrose diabética, em que ocorre infarto doloroso do músculo esquelético, habitualmente na coxa, na ausência de elevação significativa da CK.

O Quadro 11.1 fornece uma classificação geral das causas da rabdomiólise.

▶ Patogenia

Os indivíduos normais podem desenvolver rabdomiólise de grau modesto após esforço intenso. As atividades violentas e repetitivas ou uma convulsão do tipo grande mal são bons exemplos. Presumivelmente, o exercício exaustivo não apenas pode provocar lesão direta de componentes estruturais das células musculares como também causar depleção das reservas energéticas, baixando o limiar normal para a lesão. Outros fatores que reduzem o limiar para a lesão incluem condição física inadequada ou lesão preexistente, exemplificada pela miopatia alcoólica. Para qualquer unidade de trabalho, as mulheres exibem, inexplicavelmente, muito menos rabdomiólise do que os homens. A depleção de volume e o exercício no calor, talvez ao causar superaquecimento dos músculos e redução do fluxo

sanguíneo, constituem fatores potencializadores. As contrações musculares excêntricas (correr em descida) tendem mais a causar rabdomiólise do que as contrações concêntricas (correr em subida). O jejum baixa o limiar, presumivelmente ao limitar os substratos para a contração muscular. O traumatismo grave e a lesão por esmagamento costumam provocar rabdomiólise, e a insuficiência renal aguda relacionada frequentemente contribui para a mortalidade dessas condições. A lesão muscular direta durante a cirurgia pode provocar elevações modestas das enzimas musculares.

A. Miopatias metabólicas hereditárias

Diversas alterações enzimáticas específicas são responsáveis pela rabdomiólise por esforço, uma vez que comprometem o metabolismo energético. São exemplos clássicos a deficiência de miofosforilase (síndrome de McArdle) e a de carnitina palmitiltransferase.

B. Miopatias metabólicas adquiridas

A deficiência de potássio é um exemplo típico. A deficiência de potássio compromete a síntese de glicogênio no músculo. Como o glicogênio é um importante substrato energético durante o trabalho anaeróbico, o trabalho físico executado por um indivíduo com deficiência de potássio pode resultar em rabdomiólise. A deficiência de potássio também interfere no aumento normal do fluxo sanguíneo muscular com o exercício, o que pode resultar em lesão por isquemia. A deficiência de fósforo também pode causar rabdomiólise, sendo mais frequentemente observada em alcoólatras inveterados e/ou pacientes realimentados após pronunciada perda de peso.

C. Hipoxia/isquemia

A intoxicação por monóxido de carbono, que provoca hipoxia em consequência da formação de carboxiemoglobina, constitui uma causa reconhecida de rabdomiólise aguda. A insuficiência cardíaca congestiva grave pode causar rabdomiólise modesta.

Quadro 11.1 Causas da rabdomiólise

Esforço e traumatismo físico
Traumatismo direto
Síndrome de esmagamento
Pressão prolongada com coma
Choque elétrico
Queimaduras térmicas
Congelamento
Exercício excessivo
Lesão por atletismo
Crises convulsivas
Exercício punitivo
Miopatias hereditárias
Deficiência de miofosforilase (doença de McArdle)
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase
Distúrbios metabólicos adquiridos
Hipertireoidismo
Cetoacidose diabética
Deficiência de potássio
Deficiência de fósforo com hipofosfatemia aguda
Alcoolismo
Hiponatremia aguda
Hipoxia e isquemia
Intoxicação por monóxido de carbono
Oclusão vascular
Embolia ateromatosa
Síndrome de compartimento
Fármacos e drogas
Cocaína
Compostos de efedra
Derivados da anfetamina
Inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (estatinas)
Agentes hipolipêmicos
Distúrbios infecciosos
Bacterianos
Infecção por clostrídios
<i>Legionella</i>
Infecção estreptocócica
Infecção estafilocócica
Pneumonia pneumocócica
Virais
Influenza
Coxsackie
HIV
Toxinas
Veneno de serpente
Cogumelos venenosos
Codorna que se alimentou de sementes de salsa
Envenenamento por peixe (doença de Haff)
Diversas
Hipertermia maligna
Síndrome neuroléptica maligna

D. Fármacos e drogas

Muitas drogas causam rabdomiólise. Embora centenas já tenham sido implicadas de modo casual, as que causam maior preocupação incluem a cocaína e derivados da anfetamina. Estudos recentes mostraram que, experimentalmente, a efedrina e *ecstasy* (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA) estimulam os receptores β_3 -adrenérgicos no músculo esquelético, resultando em excessiva produção de calor e lesão dos miócitos, explicando, desta maneira, a associação de rabdomiólise e hipertermia observada em tais casos.

Os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas) constituem causas comuns de rabdomiólise, reação adversa que pode ocorrer utilizando monoterapia com estatinas, porém é potencializada pelo uso simultâneo de diversos fármacos, incluindo os fibratos, ciclosporina, ácido nicotínico ou eritromicina. As estatinas e esses fármacos são metabolizados pelo mesmo sistema enzimático (P4503A4) no músculo ou fígado, aumentando, assim, a concentração de estatinas para níveis tóxicos. A prevenção da rabdomiólise em pacientes em uso de medicações que sabidamente aumentam o risco de lesão dos miócitos é uma questão mais difícil. Alguns pacientes exibem uma elevação modesta dos níveis de CK durante a terapia com estatinas, porém não apresentam queixas nem efeitos clinicamente adversos. Entretanto, recomenda-se que toda pessoa que desenvolva sintomas ou que apresente uma elevação de 10 vezes ou mais nos níveis de CK (para 2.500 UI/l) interrompa o fármaco.

E. Infecções

As infecções virais, especialmente pelo vírus *influenza*, vírus Coxsackie e HIV, podem ser diretamente miopáticas, causando rabdomiólise grave. Certas infecções bacterianas, incluindo pneumonia pneumocócica, gangrena gasosa, infecções estreptocócicas sistêmicas e *Legionella*, também são causas bem conhecidas.

F. Causas especiais

Diversas substâncias são diretamente miotóxicas. A rabdomiólise grave tem sido observada após picadas de serpentes, devido às enzimas proteolíticas presentes no veneno. Além disso, pode ser causada por miotoxina que se acumula no músculo esquelético após o consumo de codorna que se alimentou de sementes de salsa. O hipotireoidismo provoca consistentemente níveis elevados de CK e, algumas vezes, rabdomiólise franca. A dermatomiosite aguda raramente pode causar rabdomiólise. Por fim, elevações moderadas da creatinoquinase do tipo muscular (CKMM) são observadas em uma variedade de doenças graves, incluindo hipoxia, insuficiência cardíaca congestiva e sepse.

A hipertermia maligna é uma anormalidade hereditária rara do receptor de rianodina no músculo esquelético que se manifesta na forma de ataques agudos de rigidez muscular, hipoxia, aumento da produção de CO_2 , acidoses metabólica e respiratória, hipertermia e rabdomiólise. Ocorre habitualmente durante a anestesia geral, sendo provocada pela succinilcolina e anestésicos voláteis. É frequentemente fatal, a não ser que seja reconhecida imediatamente e prevenida ou tratada com dantroleno.

A síndrome neuroléptica maligna é uma condição caracterizada por rigidez muscular, distonia e, em alguns casos, febre. Ocorre como reação adversa a uma variedade de agentes neurolépticos. A rabdomiólise grave pode ser uma complicação.

► Prevenção

A maioria das pessoas que se submetem a programas de condicionamento físico intenso apresenta dor e rigidez muscular durante os primeiros dias. Tais pessoas podem exibir uma elevação moderada da atividade da CK (até 10.000 UI/ℓ), e, neste sentido, quase todos já tiveram rabdomiólise. O treinamento físico eleva o limiar para a lesão. Alguns acreditam que a lesão muscular induzida pelo exercício constitui um componente necessário da remodelagem e hipertrofia dos miócitos durante o processo de treinamento. Talvez um elemento da rabdomiólise seja fisiológico, representando o conceito do treinador de “ausência de dor, nenhum ganho”. Os exercícios violentos e repetitivos extremos, como halteres ou levantamentos na barra até o ponto de exaustão, podem ter sérias consequências. Por conseguinte, nos indivíduos não treinados, um aumento mais gradativo na intensidade e duração dessas atividades permite o seu treinamento seguro. Devem-se evitar o exercício no calor, depleção hidreletrolítica e uso de substâncias destinadas a aumentar o desempenho físico, como os derivados da anfetamina, compostos de efedra e cocaína.

► Achados clínicos

Os sintomas e achados físicos na rabdomiólise são, em geral, característicos o suficiente para estabelecer o diagnóstico. É comum a ocorrência de dor, hipersensibilidade, edema, rigidez e fraqueza musculares, bem como o comprometimento da mobilidade. É perigoso assumir que esse quadro clínico representa simplesmente uma “distensão nas costas” ou “fibromialgia”. Mostra-se necessário considerar a rabdomiólise e confirmar a sua presença ou excluí-la pela determinação dos níveis de CK.

A CKMM é a isoforma dominante no músculo esquelético, por isso constitui o teste mais sensível para confirmar o diagnóstico. Sem necrose continuada, a CK atinge o seu valor máximo em 12 a 36 h após a lesão muscular, apresentando $t_{1/2}$ de cerca de 48 h. A isoforma da creatinoquinase ligada ao miocárdio (CKMB), que costuma ser utilizada para detectar a existência de lesão miocárdica, pode constituir 5% da CK total no músculo esquelético de atletas altamente treinados. Os níveis totais de CK raramente ultrapassam 5.000 UI/ℓ no infarto do miocárdio. Qualquer nível superior a 5.000 UI/ℓ deve levar à suspeita de rabdomiólise aguda. Na rabdomiólise de importância clínica, as elevações desta enzima atingem comumente 100.000 UI/ℓ ou mais. Nos casos extremos, o nível de CK pode aproximar-se de 3 milhões de UI/ℓ. As elevações de outras enzimas musculares na rabdomiólise, como aldolase, desidrogenase láctica ou transaminases, não fornecem informações adicionais úteis. Não ocorre a elevação da γ -glutamyltransferase (GGT) em consequência de lesão muscular, por conseguinte esse teste é útil para excluir a possibilidade de lesão hepática.

No estágio inicial da rabdomiólise aguda, é comum a ocorrência de elevação transitória do nível sérico de creatinina despro-

porcional à elevação da ureia, o que, presumivelmente, resulta da liberação de creatina do músculo lesionado, espontaneamente desidratada em creatinina. A razão habitual entre ureia e creatinina no soro é de 20:1. A obtenção de uma razão de 10 ou menos pouco depois do início do quadro sugere rabdomiólise aguda. O nível de ácido úrico no soro pode ultrapassar 40 mg/dℓ. As purinas liberadas do músculo lesionado são convertidas em urato no fígado. Hiperuricemia desta magnitude raramente é observada em outras condições, mesmo na lise tumoral aguda induzida por quimioterapia. A leucocitose é comum na rabdomiólise de qualquer etiologia. A presença de hipoalbuminemia, especialmente quando associada a hemoconcentração, constitui um sinal sombrio, indicando lesão capilar importante, com vazamento dos componentes plasmáticos para fora do espaço vascular. Em raras ocasiões, a lesão capilar pode ser extensa a ponto de possibilitar o vazamento das hemácias para os tecidos intersticiais, o que resulta em choque com redução aguda do hematócrito na ausência de sangramento ou hemólise. Nos pacientes oligúricos, uma concentração urinária de sódio superior a 20 mEq/ℓ sugere lesão tubular. Todavia, a concentração urinária de sódio pode estar baixa nos casos de mioglobínúria, por conseguinte este achado na nefropatia associada a pigmento pode ser menos útil do que em outros contextos oligúricos. Com frequência, observa-se hiperpotassemia em consequência da liberação de potássio das células musculares lesionadas. A hipocalcemia profunda, com níveis séricos de cálcio inferiores a 3,0 mg/dℓ, pode resultar da hiperfosfatemia e retenção de cálcio no músculo lesionado. A hipercalcemia pode ocorrer de modo mais tardio, particularmente durante a fase diurética da insuficiência renal aguda. Em geral, esta situação é observada em pacientes aos quais foram administrados sais de cálcio anteriormente na doença.

► Diagnóstico diferencial

Existem diferenças fundamentais quanto ao destino da hemoglobina e mioglobina após a sua liberação no plasma. A hemoglobina livre no plasma satura a haptoglobina em uma concentração de aproximadamente 100 mg/dℓ. Como o complexo de hemoglobina-haptoglobina é uma grande molécula, não é filtrado pelo glomérulo. Em consequência, a hemoglobina só irá aparecer na urina quando a haptoglobina plasmática estiver saturada e a hemoglobina total ultrapassar 100 mg/dℓ. Tanto a hemoglobina quanto a mioglobina tornam-se visíveis no soro ou urina em uma concentração de 100 mg/dℓ. Diferente da hemoglobina, a mioglobina não tem nenhuma proteína de ligação quantitativamente importante no plasma; possui peso molecular de cerca de 16.000 Da e apresenta depuração fracionada (em comparação com a da inulina) de 75%. Por conseguinte, qualquer mioglobina que penetre no plasma é prontamente filtrada pelo glomérulo. Dessa maneira, a presença de um soro pigmentado sugere hemólise, e não rabdomiólise. Assim, se for constatada a presença do pigmento heme na urina, a observação de um soro transparente sugerirá rabdomiólise, e não mioglobínúria. A coloração tanto do soro quanto da urina sugere hemoglobínúria. Como os testes com tiras reagentes são muito sensíveis para a detecção do pigmento heme na urina, não há necessidade prática de realizar outros exames sofisticados e dispendiosos para detectar ou diferenciar a mioglobina ou hemoglobina no plasma

ou urina. Os achados clássicos de urina pigmentada com tira reagente positiva para sangue, na ausência de hematúria significativa, são úteis para o diagnóstico. Entretanto, esse conjunto de achados pode não ser observado, a não ser que investigado precocemente na evolução. Em virtude de sua rápida excreção, a mioglobina pode ser facilmente despercebida. A glicosúria na ausência de hiperglicemia constitui outro achado laboratorial precoce e comum na etiologia da mioglobinúria, podendo refletir lesão tubular proximal.

Os achados patológicos clássicos na nefropatia por pigmento incluem necrose tubular proximal e obstrução tubular distal por cilindros pigmentados. Os mecanismos subjacentes à insuficiência renal aguda foram explorados de modo detalhado. Os pigmentos hêmicos são vasoconstritores intensos que podem causar isquemia renal. Após a filtração da molécula de mioglobina ou hemoglobina pelo glomérulo e a sua entrada no líquido tubular proximal, uma porção penetra na célula tubular proximal. No interior da célula, a molécula libera ferro elementar e compostos de ferro, formando produtos tóxicos que causam lesão da célula tubular proximal ou que a matam. O pigmento não-absorvido remanescente passa para o néfron distal. Se a urina tubular tiver um pH ácido, o pigmento irá interagir com as proteínas de Tamm-Horsfall, formando um gel, com a consequente obstrução do fluxo. Quando esse processo ocorre, a concentração de pigmento no túbulo acima desse nível torna-se maior, levando a um aumento da absorção tubular proximal e toxicidade.

► Tratamento

Quando a lesão por esmagamento, resultando em insuficiência renal aguda, foi descrita pouco depois da Segunda Guerra Mundial, reconheceu-se que, ocorrendo pigmentúria no contexto de hipotensão, diminuição da perfusão renal e urina ácida, é provável que o processo seja seguido de necrose tubular aguda. Estudos experimentais subsequentes mostraram que, se o volume arterial, pressão arterial e perfusão renal estiverem intactos antes do evento, a infusão de extratos brutos de músculo, mioglobina ou hemoglobina não tem nenhum efeito adverso sobre a função renal. Estudos experimentais também demonstraram que a infusão de solução fisiológica, soluções de bicarbonato ou manitol antes da indução de pigmentúria protegem contra o desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

Os princípios precedentes formam a base do tratamento precoce da rabdomiólise e mioglobinúria. Os casos graves devem ser tratados em unidades de cuidados intensivos, onde se dispõe de uma equipe e recursos de diálise. A reposição agressiva e imediata de volume para manter a perfusão dos órgãos é crítica. A alcalinização da urina com infusão de bicarbonato, para evitar a formação de cilindros obstrutivos, é recomendada, mas nem sempre factível nos casos graves. Se a urina permanecer ácida a despeito da correção excessiva dos níveis séricos de bicarbonato, deve ser considerada a administração de acetazolamida. É preciso ter cautela para evitar a sobrecarga de volume e o edema pulmonar. Como a mioglobina é uma toxina direta para os rins, parece sensato aumentar a sua depuração com o uso de manitol. A infusão de 25 g de manitol pode aumentar o fluxo de urina e a depuração da hemoglobina, reduzindo, pelo menos teoricamente, a toxicidade da mioglobina.

Após sofrer uma elevação por vários dias, os níveis séricos de CK devem começar a declinar. Se houver uma elevação secundária da CK, deve ser considerada a existência de uma síndrome de compartimento. Há algumas evidências de que o uso precoce de manitol intravenoso pode impedir essa complicação. Nos casos graves, pode ocorrer insuficiência respiratória devido à fraqueza do diafragma. É obrigatório proceder a uma cuidadosa e frequente observação quanto ao desenvolvimento de hiperpotassemia, a qual pode não ser passível de controle apenas com infusões de glicose e insulina, devido à extensa lesão das células musculares. Pode ocorrer cardiotoxicidade franca pelo potássio com concentrações séricas de potássio em torno de 6,5 mEq/l em pacientes gravemente hipocalcêmicos, o que significa que a melhor forma de monitorar a toxicidade hiperpotassêmica é através de alterações eletrocardiográficas, e não apenas dos níveis séricos de potássio. Quando as alterações eletrocardiográficas sugerem hiperpotassemia, embora só apareça hiperpotassemia modesta, uma dose-teste de sais de cálcio produz reversão temporária de tais alterações, sem afetar os níveis séricos de potássio. Nesses casos, pode ser necessária hemodiálise frequente e, algumas vezes, quase constante. Em geral, a hipocalcemia em si não é tratada, a não ser que haja necessidade, visto que os sais de cálcio infundidos tendem a se precipitar no músculo lesionado. Posteriormente, esses precipitados mobilizam-se no estágio diurético, podendo causar hipocalcemia grave. Entretanto, as infusões de sais de cálcio podem salvar a vida do indivíduo com a reversão temporária da cardiotoxicidade hiperpotassêmica, enquanto o paciente é preparado para a diálise. A infecção e sobrecarga de volume também constituem complicações importantes. Nos casos graves, uma complicação comum consiste em coagulopatia em consequência de lesão hepática ou coagulação intravascular disseminada.

► Prognóstico

Os pacientes que sobrevivem à rabdomiólise aguda extensa correm risco de incapacidade permanente devido à fibrose muscular. Outros parecem se recuperar por completo, tornando difícil prever um desfecho em qualquer caso específico. Todo paciente que sofre episódios repetidos de rabdomiólise deve ser considerado para exames específicos, a fim de estabelecer se existe uma causa, como doença de McArdle ou outros distúrbios metabólicos. Nos casos provocados por combinações de estatinas e medicações que impedem o seu metabolismo (p. ex., fibratos), os pacientes frequentemente podem reiniciar com segurança a monoterapia com estatinas, mas devem ser cuidadosamente observados quando se toma esta decisão.

Bywaters EGL, Beall D: Crush injuries with impairment of renal function. Republicado com comentários de E. G. Bywaters e J. P. Knochel: Milestones in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:322. [PMID: 9527411]

Grundy SM: The issue of statin safety. Where do we stand? Editorial. <http://www.circulationaha.org>. DOI:10.1161/Circulation.AHA.105.557652. [PMID: 15911705]

Vanholder R *et al.*: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553. [PMID: 10906171]

Nefropatia induzida por contraste

Steven Brunelli, MD, e Michael R. Rudnick, MD, FACP

12



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Elevação do nível sérico de creatinina de $\geq 0,5$ mg/dL ou 25% acima dos valores basais 48 h após a administração de meio de contraste parenteral.
- ▶ Os casos são, em sua maioria, não oligúricos.
- ▶ O nível sérico máximo de creatinina é habitualmente observado em 3 a 5 dias, com resolução completa em 7 a 10 dias na maioria dos pacientes.
- ▶ A oligúria e necessidade de diálise são incomuns, sendo observadas principalmente em pacientes com diabetes que apresentam doença renal crônica grave.

▶ Considerações gerais

A nefropatia induzida por contraste (NIC) representa uma causa comum da insuficiência renal aguda adquirida em hospital. Embora a incidência da NIC seja baixa, o número de pacientes que recebem meios de contraste intravenosos é enorme, esperando-se um aumento desse número à medida que a população envelhece e maior quantidade de pacientes é submetida a exames complementares, bem como procedimentos terapêuticos exigindo meio de contraste intravascular.

Estudos retrospectivos observacionais demonstraram que os pacientes que sofrem NIC têm uma taxa de mortalidade hospitalar significativamente mais alta do que aqueles que não desenvolvem NIC, particularmente nos casos em que necessitam de diálise. Análise de regressão multivariada, ajustada para diferenças basais de comorbidades, sugere fortemente que a NIC constitui, de fato, um preditor independente de mortalidade.

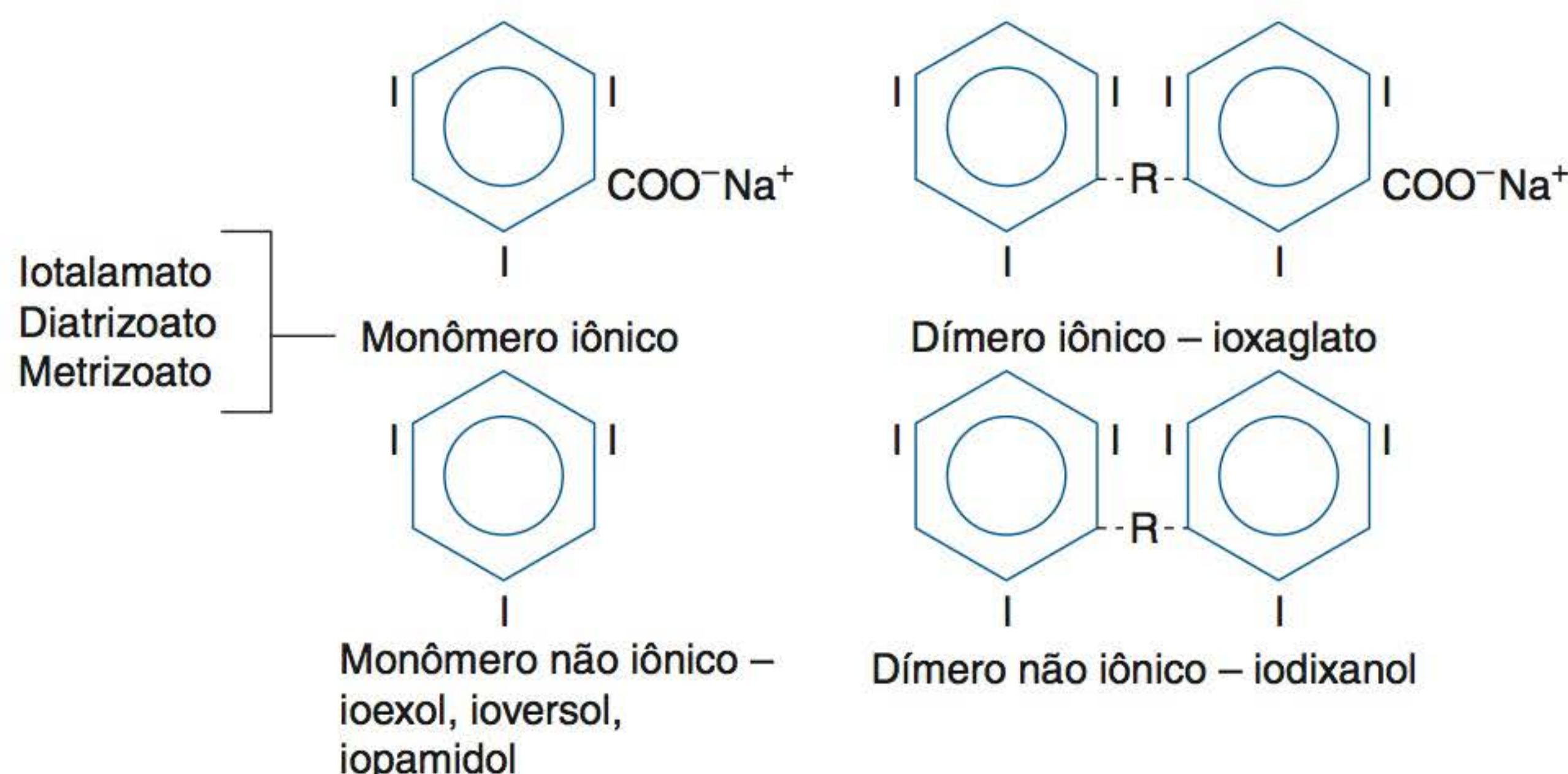
Vários fatores relacionados com o paciente e os procedimentos influenciam a probabilidade de desenvolver a NIC. Entre os fatores relacionados com o paciente, a doença renal crônica (DRC) preexistente é considerada o fator de risco mais importante. Quase 60% dos pacientes que desenvolvem NIC apresentam DRC basal, e a incidência da NIC acompanha paralelamente a gravidade do comprometimento renal. O diabetes melito também confere

maior risco de desenvolvimento de NIC, porém somente em pacientes com DRC. Por conseguinte, o risco de NIC é maior em pacientes com DRC e diabetes, menor em pacientes não diabéticos com DRC e ainda menor em pacientes sem DRC preexistente independentemente da presença ou não de diabetes. De forma semelhante, os pacientes com DRC e diabetes correm maior risco de desenvolver insuficiência renal aguda oligúrica com necessidade de diálise. Os pacientes com NIC que necessitam de diálise apresentam uma taxa de mortalidade hospitalar muito alta.

A depleção de volume, insuficiência cardíaca congestiva, idade avançada e hipotensão foram citadas como fatores de risco para a NIC, porém é provável que sejam primariamente marcadores de taxa de filtração glomerular (TFG) baixa, o verdadeiro fator de risco. O uso concomitante de nefrotoxinas, como anti-inflamatórios não esteroides, também aumenta o risco de NIC.

O mieloma múltiplo tem sido tradicionalmente considerado um fator de risco para a NIC. Entretanto, estudos recentes utilizando agentes de contraste modernos indicam que os pacientes com mieloma múltiplo não correm risco maior, contanto que estejam repletados de volume por ocasião da exposição ao meio de contraste.

Os fatores relacionados com procedimentos também influenciam a probabilidade de NIC. A maioria dos estudos sugere que a exposição a volumes maiores de meios de contraste parenteral leva a maior predisposição de NIC. Além disso, o tipo de material de contraste (especificamente a sua osmolalidade) influencia o desenvolvimento de NIC. As formulações de meios de contraste são apresentadas em três tipos: meios de contraste de alta osmolalidade (também denominados iônicos), que apresentam uma osmolalidade de aproximadamente 2.000 mOsm/L, meios de contraste de baixa osmolalidade (também denominados não iônicos), cuja osmolalidade é de 600 a 900 mOsm/L, e meios de contraste iso-osmolares (também de composição não iônica), que possuem uma osmolalidade de 300 mOsm/L (Fig. 12.1). Múltiplos estudos conduzidos em pacientes de alto risco com DRC demonstraram que os meios de contraste de baixa osmolalidade resultam em menos NIC do que os meios de contraste de alta osmolalidade, havendo algumas evidências de que os meios de contraste iso-osmolares podem ser menos nefrotóxicos do que os de contraste de baixa osmolalidade.



▲ **Fig. 12.1** Estrutura química dos agentes de contraste.

► Patogenia

Foram propostos vários mecanismos para explicar a patogenia da NIC, nos quais as medidas que visam prevenir a NIC (ver Prevenção adiante) se baseiam. Hoje, a isquemia renal é considerada o principal mecanismo da NIC. Sabe-se que a medula renal externa apresenta uma tensão de oxigênio extremamente baixa (P_{O_2} de 10 a 20 mmHg) em consequência da troca e remoção de oxigênio pelo mecanismo de contracorrente entre os vasos retos e a utilização de oxigênio pelo transporte tubular ativo no ramo ascendente da alça de Henle. Foi constatado que a administração de meios de contraste reduz ainda mais seletivamente a tensão de oxigênio nessa área do rim através de um mecanismo de dois braços. O primeiro consiste na redução do fluxo sanguíneo renal, mediada pela liberação de compostos vasoconstritores, como a endotelina e adenosina, um efeito aumentado pelo bloqueio de compostos vasodilatadores, como o óxido nítrico e as prostaglandinas. O segundo consiste na maior utilização de oxigênio ocasionada pelo aumento de trabalho do transporte ativo em resposta a uma diurese osmótica induzida pelos meios de contraste no túbulo renal. A Fig. 12.2 fornece um resumo desses efeitos.

A hiperosmolaridade pode, por si só, constituir um fator etiológico no desenvolvimento da NIC. A hiperosmolaridade intratubular pode ativar o *feedback* tubuloglomerular ou aumentar a pressão hidrostática intratubular, os quais podem reduzir a filtração glomerular. A hiperosmolaridade também pode aumentar a apoptose das células tubulares.

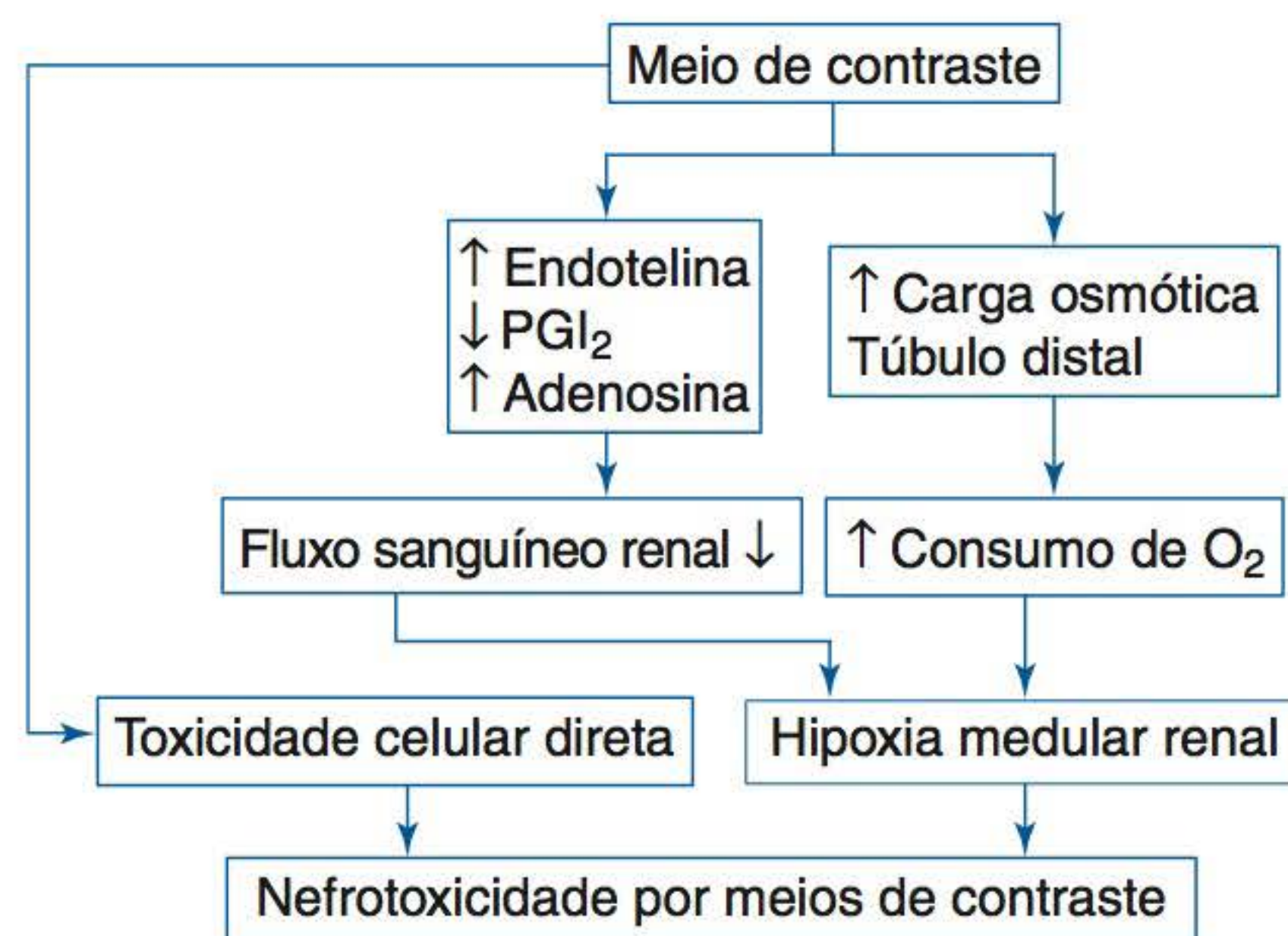
Há também evidências sugerindo que a geração de radicais livres de oxigênio contribui para a patogenia da NIC. Essa teoria explicaria a possível capacidade da *N*-acetilcisteína (NAC), um depurador de radicais livres, e do bicarbonato de sódio, que inibe a formação enzimática de radicais livres, de prevenir a NIC (ver Prevenção adiante).

Por fim, evidências sugerem que os meios de contraste causam toxicidade celular direta, tendo sido constatado que os meios de contraste provocam a vacuolização das células tubulares proximais, inflamação intersticial e necrose celular tanto em animais de laboratório quanto em segmentos isolados de néfrons.

► Prevenção

Foram estudadas diversas estratégias preventivas para a NIC (Quadro 12.1). Várias delas demonstraram ser ineficazes em estudos clínicos bem concebidos, controlados e randomizados. Neste grupo, estão os diuréticos, o manitol, a dopamina, o peptídeo natriurético atrial, os antagonistas do receptor da endotelina e o fenoldopam. Outras estratégias mostraram ter mais sucesso, sendo discutidas adiante.

A expansão do volume de líquido extracelular (LEC) tem sido tradicionalmente considerada a principal intervenção terapêutica na prevenção da NIC. Espera-se que a correção da contração de volume com a expansão do LEC possa diminuir as respostas vasoconstritoras que contribuem para a isquemia renal, diminuindo o tempo de contato e a concentração do meio de contraste no interior dos túbulos renais. Os primeiros estudos



▲ **Fig. 12.2** Mecanismo da nefropatia induzida por contraste. (Adaptada, com autorização, de Heyman SN *et al.*: Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol* 1994;2:153.)

Quadro 12.1 Estratégias para a prevenção da nefropatia induzida por contraste

Estratégias que não funcionam

Manitol
Furosemida
Dopamina
Fator natriurético atrial
Fenoldopam
Hemodiálise

Estratégias que podem funcionar

Bloqueadores dos canais de cálcio
Teofilina
N-acetilcisteína
Hemofiltração
Bicarbonato de sódio
Ácido ascórbico
Meios de contraste iso-osmolares

Estratégias atualmente recomendadas

Empregar meios de contraste não iodados*
Evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides
Estabelecer um intervalo entre a administração dos meios de contraste
Minimizar o volume do meio de contraste
Hidratação
Meios de contraste de baixa osmolalidade

* N.R.T.: os meios de contraste com gadolínio usados em ressonância nuclear magnética devem ser evitados em doença renal crônica devido ao risco de induzirem à fibrose sistêmica nefrogênica.

clínicos usando controles históricos sugeriram que a expansão do LEC desempenha um papel benéfico. Após esses estudos, a expansão do volume tornou-se rapidamente o tratamento-padrão, embora nenhum estudo prospectivo, controlado por placebo e randomizado tenha sido conduzido para avaliar a sua eficácia, provavelmente por motivos éticos. Estudos subsequentes procuraram delinear o melhor protocolo para a expansão profilática do LEC; todavia, até o momento não se chegou a nenhum consenso devido à variabilidade, entre os estudos, na qualidade, tamanho, seleção dos indivíduos e definição dos parâmetros finais de avaliação. A literatura limitada disponível sugere que a expansão de volume intravenosa é superior à oral, que os ciclos mais longos de administração de líquido parenteral são superiores aos de menor duração, e que os líquidos isotônicos são superiores aos hipotônicos.

No fim da década de 1990, foi relatado pela primeira vez que a NAC constitui uma estratégia profilática viável para a NIC. A dose mais comumente empregada da NAC é de 600 mg VO, 2 vezes/dia, no dia anterior e no da administração do meio de contraste. Inicialmente, esse achado foi recebido com grande entusiasmo, e o uso da NAC tornou-se rapidamente comum na prática clínica. Contudo, os estudos subsequentes mostraram eficácia variável, assim como as meta-análises desses estudos. Até o momento, ainda não se sabe ao certo se a NAC constitui medida preventiva eficaz, todavia é frequentemente usada na prática clínica, com base na sua segurança, simplicidade e baixo custo.

A teofilina também pode ser efetiva na prevenção da NIC. Vários estudos demonstraram que tal fármaco atenua o declínio da TFG após a exposição a meios de contraste, possivelmente ao

inibir a vasoconstrição renal induzida pela adenosina. Entretanto, nenhum desses estudos incluiu pacientes de alto risco, e não foi observada a ocorrência de NIC clinicamente significativa em indivíduos tratados com teofilina ou controles, por isso nenhuma conclusão pode ser formulada acerca de sua eficácia. Convém assinalar que a teofilina está associada a um risco de precipitar arritmias ventriculares, convulsões e outros efeitos adversos, precisando essas desvantagens serem consideradas em qualquer decisão sobre o uso do referido fármaco na profilaxia da NIC.

A redução no volume e na osmolalidade do meio de contraste constitui um modo confiável e bem-estabelecido de diminuir a ocorrência de NIC em pacientes com azotemia de alto risco. No que concerne à osmolalidade, os estudos clínicos realizados estabeleceram a superioridade dos meios de contraste de baixa osmolalidade em relação aos de alta osmolalidade. Embora os relatórios clínicos iniciais tenham demonstrado menor nefrotoxicidade com os meios de contraste iso-osmolares *versus* pelo menos um meio de contraste osmolar baixo, a nefrotoxicidade relativa dos meios de contraste iso-osmolares continua em fase de investigação.

Embora se tenha comprovado, em grande parte, que a hemodiálise não constitui um método eficaz de profilaxia para a NIC, foi sugerido que a hemofiltração é efetiva. Infelizmente, as limitações no planejamento dos estudos não permitem estabelecer com certeza o valor da hemofiltração nesse contexto. Em virtude do elevado custo e dificuldade logística associada à administração de hemofiltração, é pouco provável que essa modalidade de tratamento receba ampla aceitação clínica para a profilaxia da NIC, a não ser que estudos adicionais e mais bem planejados demonstrem a sua eficiência.

Embora os relatos iniciais tenham demonstrado a superioridade do bicarbonato de sódio sobre a solução fisiológica na prevenção da NIC, publicações mais recentes sugerem que ambas as modalidades possuem valor profilático equivalente. Outros estudos estão em andamento para esclarecer melhor a questão de estabelecer se o bicarbonato de sódio possui qualquer vantagem em comparação com a solução fisiológica isotônica nesse contexto.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na grande maioria dos pacientes com NIC, não são observados sinais ou sintomas passíveis de indicar a presença dessa complicação. Em um subgrupo menor de pacientes acometidos, pode-se verificar sintomas de oligúria com ou sem sintomas ou achados físicos de sobrecarga hídrica. Raramente, um paciente com NIC pode apresentar sinais e sintomas de uremia.

B. Achados laboratoriais

Na maioria dos pacientes com NIC, o nível sérico de creatinina começa a aumentar 24 a 48 h após a exposição ao meio de contraste, atinge um valor máximo em 3 a 5 dias e retorna aos valores basais em 7 a 10 dias. A maioria dos pacientes não apresenta oligúria e, com frequência, tem baixas concentrações urinárias de sódio.

Na maioria dos casos graves de NIC, o nível sérico de creatinina pode não alcançar o seu valor máximo até 5 a 10 dias, podendo ser acompanhado de oligúria e necessidade de diálise. Os casos graves de NIC são observados com mais frequência em pacientes com DRC avançada, particularmente naqueles com diabetes melito coexistente.

O exame de urina em pacientes com NIC revela tipicamente cilindros granulosos grosseiros, células epiteliais tubulares renais e restos amorfos, isto é, achados característicos da necrose tubular aguda.

C. Exames de imagem

As imagens renais não são úteis para confirmar o diagnóstico de NIC, entretanto podem ser obtidas para excluir outras causas de insuficiência renal aguda (*i. e.*, ultrassonografia renal para nefropatia obstrutiva).

► Diagnóstico diferencial

A ateroembolia renal como causa da insuficiência renal aguda após exposição a meios de contraste precisa ser diferenciada da NIC. Essa complicação pode surgir em qualquer paciente ao qual seja administrado meio de contraste por via arterial independente de o meio de contraste ser administrado para um procedimento diagnóstico ou como indicação terapêutica de intervenção. Ateroembolia renal é sugerida quando a elevação do nível sérico de creatinina começa mais de 48 h após a exposição ao meio de contraste, embora também possa ser observada 48 h após a sua administração. No exame físico, o médico deve observar livedo reticular, isquemia digital (síndrome do dedo do pé azul ou roxo), embolização retiniana (placa de Hollenhorst) ou outros sinais de embolização sistêmica passíveis de sugerir ateroembolia. Os pacientes com ateroembolia podem apresentar eosinofilia urinária ou do sangue periférico e/ou hipocomplementemia na análise laboratorial, não sendo estas anormalidades encontradas na NIC.

Como os meios de contraste costumam ser administrados a pacientes com instabilidade hemodinâmica, é preciso considerar a possibilidade de necrose tubular aguda isquêmica no diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda após exposição a meio de contraste. Clinicamente, pode ser difícil e mesmo impossível diferenciar a insuficiência renal aguda decorrente de isquemia daquela devida a NIC.

Outros diagnósticos a considerar são a nefrite intersticial alérgica (visto que muitos pacientes expostos a meios de contraste estão hospitalizados e recebem novas medicações), que se manifesta habitualmente com alguma combinação de febre, exantema, eosinofilia do sangue periférico e piúria estéril, bem como a nefropatia obstrutiva sugerida por débito urinário baixo a nulo e hidronefroze observada nas imagens renais.

► Tratamento

Instalada a NIC, não existe tratamento específico. A melhor estratégia é a prevenção. Um parecer nefrológico anterior para assegurar a implementação de estratégias profiláticas ótimas pode ser valioso em certos pacientes de alto risco com azotemia anterior.

Quando um paciente desenvolve NIC, é preciso ter cuidado para controlar criteriosamente o equilíbrio hidreletrolítico e ajustar as medicações de eliminação renal. Recomenda-se monitoração regular dos níveis de eletrólitos, ureia e creatinina visto que não é possível prever que pacientes com NIC irão apresentar uma evolução curta, transitória e assintomática da insuficiência renal aguda ou demonstrar a ocorrência de insuficiência renal aguda clinicamente mais grave. Os pacientes que desenvolvem oligúria, anormalidades graves dos eletrólitos ou do equilíbrio acidobásico, ou sobrecarga de volume podem necessitar de hemodiálise. Os pacientes com DRC avançada, particularmente aqueles com diabetes melito, tendem mais a necessitar de suporte com diálise.

► Prognóstico

A recuperação completa da função renal é habitualmente observada em pacientes acometidos com NIC. Pequena minoria de pacientes pode necessitar de terapia renal substitutiva crônica, enquanto outros podem permanecer com lesão renal residual sem precisar de diálise. Os pacientes do primeiro grupo invariavelmente apresentam DRC grave antes da administração de meios de contraste. Não se conhece a proporção de pacientes que apresentam declínio subclínico e sustentado da TFG.

Nesses últimos anos, diversos estudos sugeriram que a mortalidade hospitalar é significativamente mais alta em pacientes que desenvolvem NIC após exposição a meios de contraste do que nos que não apresentam essa complicação. A taxa de mortalidade parece maior nos pacientes com NIC que necessitam de hemodiálise. As limitações metodológicas de tais estudos não permitem uma conclusão definitiva quanto ao fato de a maior taxa de mortalidade observada nesses pacientes ser devida à própria NIC ou a outras comorbidades mais comumente observadas nos pacientes com NIC.

Aspelin P *et al.* para Nephric Study Investigators: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491.

Bader BD *et al.*: What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1.

Brar SS *et al.*: Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008 3;300:1038.

Durham JD *et al.*: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2202.

Marenzi G *et al.*: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333.

Merten GJ *et al.*: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328.

Pannu N *et al.*: Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366.

Trivedi HS *et al.*: A prospective randomized trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c29.

Síndrome de lise tumoral

Brian Stephany, MD, e Martin Schreiber, Jr., MD

13



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, frequentemente acompanhadas de azotemia e insuficiência renal aguda oligúrica.
- ▶ Causada pela rápida liberação do conteúdo intracelular das células tumorais na circulação sistêmica.
- ▶ Observada mais comumente após o tratamento de neoplasias hematológicas com elevada carga celular e quimiossensibilidade, como os linfomas e leucemias.

▶ Considerações gerais

A síndrome de lise tumoral (SLT), descrita pela primeira vez em 1929, compreende uma constelação bem-establishada de alterações metabólicas potencialmente fatais que podem ocorrer mais comumente após a quimioterapia para determinadas neoplasias malignas hematológicas, como a leucemia linfoblástica aguda e o linfoma não Hodgkin (LNH) de alto grau (Quadro 13.1). Com menos frequência, a SLT aparece como complicação do tratamento de outras neoplasias hematológicas, como a leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide aguda, distúrbios dos plasmócitos, incluindo o mieloma múltiplo ou plasmocitomas isolados, linfoma de Hodgkin e LNH de baixo grau ou de grau intermediário. Por fim, a SLT foi relatada de modo esporádico no contexto dos tumores sólidos, como os cânceres testicular, de mama e de pulmão. Embora habitualmente observada após a administração de quimioterapia, a SLT pode ocorrer de modo espontâneo antes do início de qualquer tratamento, podendo também ser verificada após outras terapias, como a radioterapia, corticosteroides, interferona- α , rituximabe e tamoxifeno.

Essa emergência oncológica caracteriza-se pelo início agudo de hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, frequentemente associada a insuficiência renal aguda (IRA). A SLT resulta da rápida liberação do conteúdo intracelular das células tumorais (ácido úrico, fosfato e potássio) na

circulação sistêmica, sobrepujando as vias metabólicas fisiológicas que mantêm a homeostasia. Nem todos os pacientes com câncer desenvolvem a SLT, variando a incidência da síndrome conforme a população de pacientes estudada e definição usada para a SLT. Os fatores associados a maior risco de desenvolvimento da SLT são os tumores volumosos de alta carga celular e rápida cinética de proliferação celular (como o linfoma de Burkitt ou a leucemia linfocítica aguda), extenso comprometimento da medula óssea, níveis de desidrogenase láctica superior a 1.500 UI/mL (um marcador substituto da carga de células tumorais) e tumores com acentuada sensibilidade à quimioterapia ou radioterapia.

As consequências clínicas da SLT dependem do grau de lesão orgânica imposta por esses distúrbios metabólicos, mais notavelmente complicações renais, cardiovasculares e neurológicas agudas. A IRA, conforme evidenciado pelo agravamento da azotemia (habitualmente definida por um aumento do nível sérico de creatinina superior a 30 a 50% dos valores basais), é uma entidade grave, porém potencialmente reversível, que acompanha comumente a SLT. A terapia renal substitutiva pode ser necessária em até 30% dos casos de IRA associada à SLT. A etiologia da IRA como parte desta síndrome é multifatorial, porém principalmente devida à obstrução aguda do fluxo urinário por cristais de ácido úrico precipitados no interior dos túbulos renais, bem como à nefrocalcinose aguda com lesão intersticial e tubular em decorrência do depósito de complexos de cálcio-fósforo.

Os fatores de risco associados à IRA que acompanha a SLT incluem doença renal crônica preexistente, depleção de volume com urina concentrada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos e pH ácido da urina, que pode facilitar a formação de cristais de ácido úrico. A IRA não apenas é uma consequência da SLT como também pode exacerbar os distúrbios metabólicos e limitar a eficácia dos tratamentos clínicos para corrigi-la. Sem tratamento, a SLT associada à IRA pode levar a distúrbios perigosos do potássio, fósforo e cálcio, resultando em graves arritmias cardíacas potencialmente fatais, convulsões, paralisia muscular e morte.

Quadro 13.1 Anormalidades laboratoriais características encontradas na síndrome de lise tumoral e suas consequências clínicas

Eletrólito	Fisiopatologia	Consequências clínicas	Opções de tratamento
Potássio ↑	Rápida expulsão do potássio intracelular na circulação devido à lise tumoral	Manifestações musculares (esqueléticas e cardíacas) e neurológicas adversas: câibras/fraqueza musculares, parestesias e arritmia ventricular	Gliconato de cálcio, insulina/glicose, bicarbonato de sódio, β -agonista inalado, resinas de ligação do potássio e diálise
Fosfato ↑ Cálcio ↓	A liberação do fosfato intracelular com a lise celular (complicada pela depuração renal reduzida de fósforo) leva a uma rápida elevação do fósforo e queda do cálcio devido à precipitação dos complexos de cálcio-fósforo.	Câibras musculares, tetania, arritmias e convulsões; exacerbação da insuficiência renal aguda através do depósito de complexos de cálcio-fósforo no interstício e nos túbulos renais (nefrocalcinose aguda)	Quelantes de fósforo e diálise Gliconato de cálcio (apenas em pacientes sintomáticos que apresentam irritabilidade neuromuscular)
Ácido úrico ↑	A lise celular resulta em maiores níveis de nucleotídeos de purina na circulação, metabolizados em ácido úrico	Insuficiência renal (nefropatia por ácido úrico)	Hidratação, alcalinização da urina, inibidores da xantina oxidase, urato oxidase e diálise
Creatinina ↑	Diminuição da TFG devido à obstrução tubular por cristais de urato, nefrocalcinose aguda, \pm NTA concomitante ou depleção de volume	Oligoanúria, cristalúria de ácido úrico, razão ácido úrico/creatinina na urina > 1 e hidronefrose radiográfica (rara)	Diurese forçada com líquidos intravenosos e/ou diuréticos, maior solubilidade do ácido úrico, menor produção de ácido úrico e diálise

TFG, taxa de filtração glomerular; NTA, necrose tubular aguda.

► Prevenção

Embora ocorram casos espontâneos de SLT, em que o tratamento preemptivo não é possível, a maioria dos casos de SLT pode ser prevista com base no tumor e nos fatores de risco específicos do paciente. Por conseguinte, no tratamento da SLT, é imprescindível a instituição precoce e agressiva de medidas preventivas, capazes de atenuar a gravidade dos distúrbios eletrolíticos e, segundo as expectativas, prevenir qualquer lesão renal quando as células tumorais começarem a sofrer lise.

► Achados clínicos

A. Sinais, sintomas e achados laboratoriais

A apresentação clínica dos pacientes com SLT é variável e depende da extensão dos distúrbios metabólicos presentes, bem como do tipo de lesão do órgão-alvo causada pelos produtos intracelulares liberados. Deve-se manter alta suspeita clínica de SLT em pacientes com neoplasias malignas reconhecidas como de alto risco, especialmente após terapia para a redução do tumor.

1. Hiperpotassemia (*i. e.*, nível de potássio > 5 mEq/ℓ) — Desenvolvendo-se comumente na SLT, a hiperpotassemia já pode ser observada apenas 6 h após a quimioterapia. O mecanismo predominante envolvido consiste no deslocamento de grandes reservas intracelulares de potássio para o compartimento de líquido extracelular (LEC) com a lise das células tumorais. Além

disso, pode ocorrer um deslocamento adicional de potássio para fora das células tumorais viáveis e células do hospedeiro se houver acidose metabólica devido à insuficiência renal. Por fim, a presença de doença renal crônica antes da SLT e/ou o desenvolvimento de IRA em consequência da SLT comprometem a depuração renal dessa carga extra de potássio no LEC, exacerbando, dessa maneira, a gravidade da hiperpotassemia e limitando a eficácia das tentativas de tratamento clínico.

Como a razão entre o potássio intracelular e o extracelular é importante na manutenção do potencial de membrana em repouso normal, os sintomas associados à hiperpotassemia refletem mais comumente uma alteração das excitabilidades neuronal e muscular. Elevações discretas nos níveis séricos de potássio podem manifestar-se na forma de letargia, fraqueza muscular, câibras musculares e parestesias. Infelizmente, a hipocalcemia concomitante, frequentemente observada na SLT, pode exacerbar ainda mais a excitabilidade da membrana e os sintomas neuromusculares induzidos pela hiperpotassemia. A hiperpotassemia que piora progressivamente é objeto de preocupação em virtude de seu efeito sobre o sistema de condução cardíaca, como pode ser observado durante a monitoração do eletrocardiograma (ECG) pelas ondas T apiculadas, prolongamento do intervalo PR e QRS, vários bloqueios atrioventriculares, bem como as consequentes assistolia e parada cardíaca.

Em geral, os níveis séricos de potássio $> 6,0$ mEq/ℓ estão associados a manifestações neuromusculares ou alterações do ECG, exigindo a sua imediata correção. Todavia, uma importante ressalva a considerar é a pseudo-hiperpotassemia, frequentemente

observada em neoplasias malignas hematológicas, com elevações significativas nas contagens de leucócitos (*i. e.* $> 100.000/\text{mm}^3$). Os níveis elevados de potássio resultam de sua liberação dos leucócitos mecanicamente listados durante a flebotomia ou de seu deslocamento após a coagulação do sangue no tubo de amostra. Nestas circunstâncias, os níveis de potássio fornecidos pelo laboratório, algumas vezes significativamente elevados, não refletem o nível *in vivo* nem estão associados a sintomas neuromusculares ou alterações do ECG. Com a coleta de sangue sem o uso de torniquete e a determinação dos níveis plasmáticos (em lugar dos níveis séricos), podem ser obtidos valores do potássio que refletem de modo confiável os níveis *in vivo*.

2. Hipocalcemia e hiperfosfatemia — Os distúrbios do cálcio e fósforo são comuns na SLT e, após terapia citorrredutora, ocorrem em 24 a 48 h. A carga maciça de fósforo transferida para o compartimento extracelular, que ocorre com a lise das células tumorais, pode superar o limiar fosfatúrico renal máximo, levando consequentemente a níveis superiores a $4,5 \text{ mg/dL}$, algumas vezes de notável gravidade ($> 15 \text{ mg/dL}$). A hipocalcemia, ou seja, níveis totais de cálcio $< 8,5 \text{ mg/dL}$ corrigidos para a albumina, ou níveis de cálcio ionizado $< 1,08 \text{ mmol/L}$, desenvolve-se no contexto da hiperfosfatemia, uma vez que o cálcio forma complexos com os níveis crescentes de fósforo. Esses complexos de cálcio-fósforo são insolúveis em condições fisiológicas e se precipitam em vários tecidos, podendo resultar em lesão de órgãos-alvo observada na SLT (nefrocalcinose aguda). Em menor grau, a hipocalcemia sustentada também pode resultar de menor síntese da 1,25-diidroxivitamina D_3 (calcitriol).

Os pacientes com SLT, bem como distúrbios do cálcio e fósforo tipicamente manifestam sinais ou sintomas neuromusculares relacionados com a hipocalcemia. Em particular, esses pacientes podem apresentar parestesias, câibras musculares, tetania (p. ex., sinal de Chvostek ou espasmo carpopedal) ou convulsões. A hipocalcemia significativa também pode ser acompanhada de manifestações cardíacas, mais notavelmente prolongamento do intervalo QT no ECG e depressão da contratilidade cardíaca, levando à hipotensão.

3. Hiperuricemia — O ácido úrico é produzido nos hepatócitos como subproduto do catabolismo dos nucleotídeos de purina [ácido guanílico (GMP), ácido inosínico (IMP) e ácido adenílico (AMP)] (Fig. 13.1). A reação final, que limita a velocidade, envolve a conversão da xantina em ácido úrico, realizada pela enzima xantina oxidase. Nos seres humanos, não ocorre o metabolismo adicional subsequente do ácido úrico, visto que a enzima responsável pela sua conversão em alantoina, a urato oxidase, foi perdida durante a evolução humana devido a mutação sem sentido. A principal via de depuração do ácido úrico produzido em excesso é através dos rins. No caso da SLT, a liberação de súbita carga de nucleotídeos de purina pelas células tumorais lisadas resulta em elevação aguda da produção de ácido úrico, que sobrepuja a capacidade excretora normal, com a consequente elevação dos níveis séricos de ácido úrico para mais de 7 a 8 mg/dL , sendo comum a ocorrência de hiperuricemia grave de $> 15 \text{ mg/dL}$. Como discutido na próxima seção, os sinais e sintomas clínicos de apresentação da hiperuricemia associada à SLT são os associados à oligúria e IRF, a que ela pode induzir.

4. Azotemia e insuficiência renal aguda — Conforme assinalado anteriormente, a IRA constitui complicação comum e potencialmente grave da SLT, sendo a etiologia multifatorial, e manifestando-se habitualmente na forma de oligúria associada a uma elevação progressiva dos níveis séricos de creatinina e ureia. Um mecanismo importante envolvido é a nefropatia aguda por ácido úrico. Com pK_a de 5,5, o urato é solúvel na forma ionizada no sangue, em pH fisiológico de 7. Todavia, no néfron distal, onde o efluente glomerular é acidificado para um $pH < 5,5$, o urato, em condições apropriadas, pode ser protonado e se precipitar, especialmente na presença de fluxo urinário baixo. Quando a carga de ácido úrico é alta o suficiente, esta precipitação pode levar à formação de cristais intratubulares, com a obstrução do fluxo urinário. Em consequência de tal obstrução, a taxa de filtração glomerular (TFG) cai, sobrelevando a IRA clínica. Embora rara, a obstrução intratubular pode ser grave o suficiente para causar dilatação do sistema coletor, conforme evidenciado pela hidronefrose bilateral na ultrassonografia renal. Outro mecanismo provável que leva à IRA com SLT é a nefrocalcinose aguda. Conforme assinalado anteriormente, a elevação abrupta dos níveis séricos de fósforo resulta na formação aguda de complexos de cálcio-fósforo, que se depositam nos tecidos. Nos rins, essa deposição resulta em toxicidade tubular e inflamação intersticial, o que exacerba ainda mais a redução da TFG.

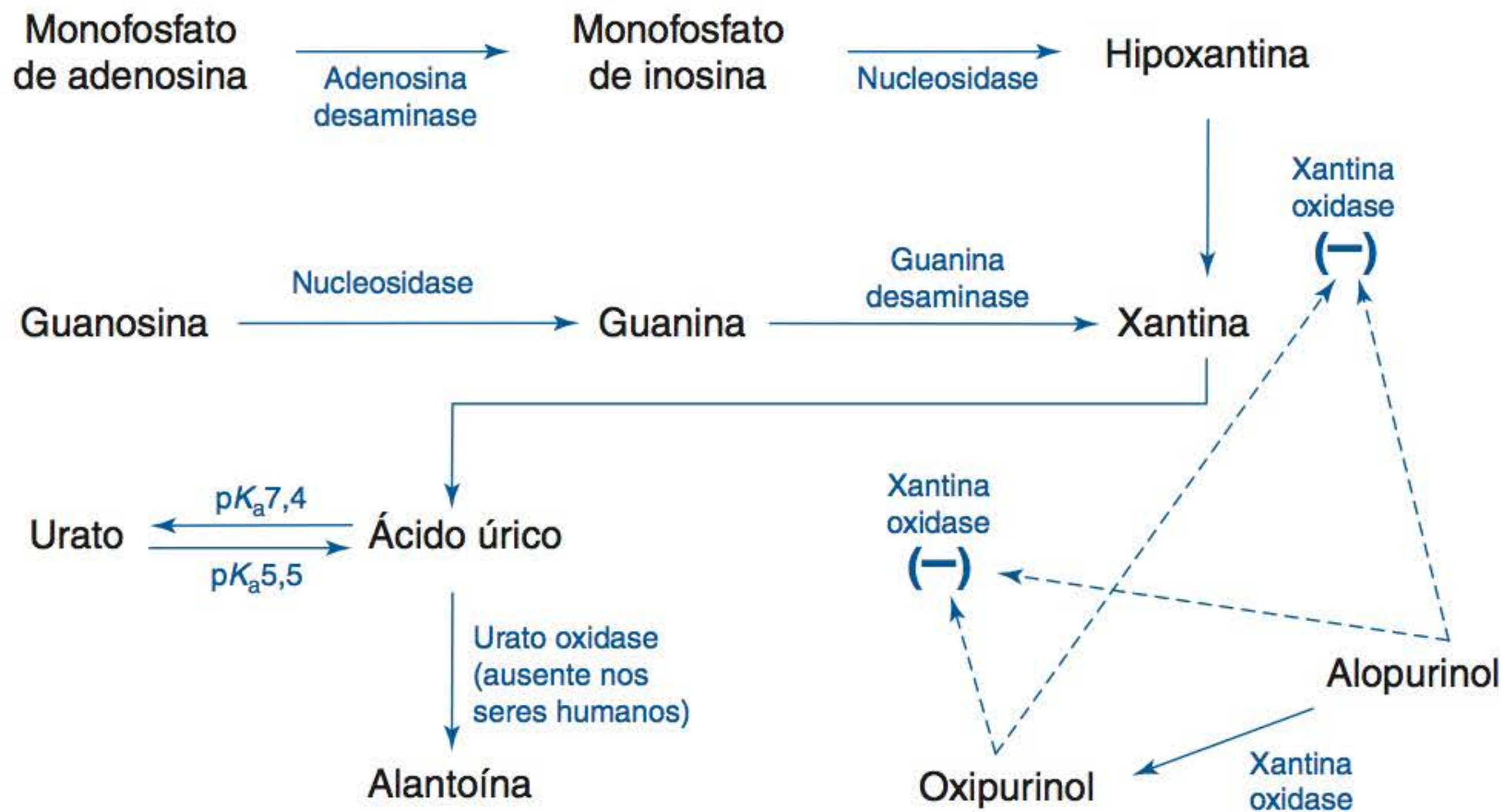
Os pacientes com IRA associada à SLT podem exibir um espectro de gravidade, que vai desde azotemia assintomática até anúria grave com uremia e sobrecarga de volume. Deve-se dispensar particular atenção para o estado volêmico (depleção ou sobrecarga) e as anormalidades eletrolíticas (especialmente potássio e cálcio), visto que a ocorrência de distúrbios em ambos pode imediatamente ameaçar a vida do indivíduo e determinar o plano inicial de tratamento.

B. Outros exames

Embora a SLT seja mais frequentemente identificada no contexto clínico apropriado, com achados laboratoriais compatíveis, outros exames podem ajudar o médico no seu diagnóstico e orientar o tratamento apropriado.

1. Eletrocardiograma — Conforme assinalado anteriormente, uma complicação grave, porém passível de tratamento, da SLT é a hiperpotassemia, com defeitos de condução cardíaca associados e arritmias. Deve-se realizar um ECG em todos os pacientes com SLT e achados laboratoriais de hiperpotassemia. Deve-se dispensar uma atenção particular às alterações que tipicamente indicam níveis séricos elevados de potássio na condução cardíaca: onda T apiculada, prolongamento do PR e complexo QRS, achatamento ou ausência de ondas P e bloqueio atrioventricular ou arritmias ventriculares. Qualquer um desses achados determina a necessidade imediata de intervenção para estabilizar o miocárdio e reduzir os níveis séricos de potássio.

2. Exame de urina — Como parte da avaliação inicial dos pacientes com IRA devido à SLT, o exame de urina é indispensável para orientar o médico quanto ao diagnóstico correto. Embora a sua presença não confirme de todo nem a sua ausência exclua a SLT, os cristais de ácido úrico podem ser observados no exame



▲ **Fig. 13.1** Via metabólica do catabolismo das purinas.

microscópico do sedimento urinário, aparecendo, na microscopia óptica, como cristais romboides ou em forma de roseta, de coloração amarela ou castanha. Outros aspectos do exame de urina podem ajudar o médico durante a avaliação da IRA, fornecendo, embora não sejam específicos da SLT, informações úteis, como elevação da densidade, indicando urina concentrada por depleção concomitante de volume, hematúria microscópica e proteinúria mínima ou ausente na ausência de outra doença renal.

3. Ultrassonografia renal — Conforme referido anteriormente, um importante mecanismo fisiopatológico da IRA associada à SLT consiste na obstrução do fluxo de líquido tubular pela formação de cristais de ácido úrico. Apesar de rara, foi relatada a ocorrência de hidronefrose bilateral devido à suposta obstrução tubular extensa. Todavia, a ultrassonografia renal também pode fornecer informações valiosas para ajudar a diferenciar a IRA associada à SLT de outras causas em pacientes com neoplasias malignas diagnosticadas, mais notavelmente uropatia obstrutiva devido à compressão extrínseca dos ureteres por tumores sólidos.

4. Razão ácido úrico/creatinina na urina — Embora muito sensível, a presença de níveis séricos elevados de ácido úrico no contexto da IRA não é específica da SLT. Embora em raras ocasiões sejam extremamente elevados, aumentos leves a moderados dos níveis séricos de ácido úrico podem ser observados na IRA de várias etiologias devido ao comprometimento da depuração renal das quantidades de ácido úrico normalmente produzidas quando ocorre queda da TFG. Nestas situações, o ácido úrico encontrado na urina resulta principalmente de secreção tubular. Por conseguinte, a soma total do ácido úrico excretado é menor do que o normal, o que se diferencia da nefropatia por ácido úrico associada à SLT, em que a produção e excreção de ácido úrico mostram-se acentuadamente maiores. Apesar do comprometimento da TFG, enquanto não houver anúria, a quantidade efetiva de ácido úrico excretado será maior do que

no estado basal. Assim, ao determinar a concentração de ácido úrico na urina e dividir o valor obtido pela concentração urinária de creatinina para controlar o grau de concentração urinária, é possível ajudar a diferenciar a IRA associada à SLT de outras causas. Embora um estudo tenha relatado que uma razão de ácido úrico/creatinina na urina > 1 foi específica dos casos de IRA associada à SLT, enquanto foi encontrada uma razão $< 0,6$ a $0,75$ em casos de IRA de outras etiologias, a utilidade da razão ácido úrico/creatinina na urina não foi confirmada por outros estudos.

► Diagnóstico diferencial

A avaliação dos distúrbios eletrolíticos e/ou da IRA pode ser complexa em pacientes com diagnóstico recente de neoplasias malignas, especialmente no contexto da quimioterapia ou radioterapia recentes, por conseguinte é fundamental que o médico esteja atento às condições confusas, passíveis de simular a SLT, visto que os tratamentos definitivos podem ser diferentes. Do ponto de vista estatístico, as causas mais comuns da IRA em pacientes hospitalizados consistem em azotemia pré-renal devido à depleção de volume e necrose tubular aguda (NTA). Os pacientes com neoplasias malignas tendem a sofrer desidratação devido à ingestão oral deficiente, perdas gastrintestinais elevadas de líquido em consequência de vômitos e diarreia, além de doenças febris com maiores taxas de perda insensível. Todavia, a SLT é frequentemente acompanhada de depleção de volume, por isso as evidências clínicas de azotemia pré-renal não afastam a possibilidade de SLT. De qualquer modo, como discutido adiante, a hidratação intravenosa é apropriada, sendo indicada em ambas as situações.

Os pacientes hospitalizados com neoplasias malignas frequentemente são acometidos por processos infecciosos exigindo avaliações e/ou tratamentos potencialmente nefrotóxicos, como meios de contraste, antibióticos aminoglicosídicos e anfotericina B. Além disso, tais infecções podem ser acompanhadas de

hipotensão significativa. Em consequência, a NTA provocada por toxinas ou isquemia é frequentemente responsável pela IRA que se desenvolve na referida população de pacientes. Embora não sejam universalmente sensíveis, os cilindros granulosos densos, observados no exame microscópico do sedimento urinário de pacientes com NTA, podem ajudar a diferenciá-la da SLT. Embora seja menos comum, a uropatia obstrutiva relacionada com a compressão direta dos ureteres e/ou uretra pelos próprios tumores deve constituir parte do diagnóstico diferencial, sendo apropriado efetuar uma avaliação radiológica para hidronefrose. Por fim, outras etiologias raras da IRA em pacientes com neoplasias malignas incluem nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite e anemias hemolíticas microangiopáticas. Todavia, como esses casos habitualmente exibem achados urinários tipicamente não observados na SLT (piúria ou proteinúria significativa), a sua diferenciação da SLT não é difícil.

Qualquer uma das citadas etiologias da IRA pode resultar em desequilíbrio eletrolítico em consequência de declínio da TFG, incluindo hiperpotassemia, hiperfosfatemia/hipocalcemia e hiperuricemia. Entretanto, é a constelação de todas essas anormalidades reunidas, particularmente com níveis muito elevados de fósforo e ácido úrico, no contexto clínico apropriado que orienta o médico para o diagnóstico correto de SLT.

► Tratamento

Nos casos em que o tratamento preventivo não é possível e/ou quando há o desenvolvimento de SLT clinicamente significativa apesar da instituição desse tratamento, podem ser indicados tratamentos adicionais.

A. Eliminar nefrotoxinas ou outros fatores potenciais

Em situações nas quais a SLT pode ocorrer, é prudente evitar ou eliminar os agentes passíveis de exacerbar a condição. Mais notavelmente, o médico deve interromper qualquer medicação que possa promover a hiperpotassemia, como suplementos orais ou parenterais, β -bloqueadores e inibidores do eixo renina-angiotensina-aldosterona [inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina, diuréticos poupadores de potássio e heparina]. De forma semelhante, deve-se evitar o fosfato exógeno — como, por exemplo, suplementos orais e enemas de fosfato de sódio. Em virtude do potencial de lesão renal com a SLT, é prudente evitar, sempre que possível, outras nefrotoxinas potenciais, anti-inflamatórios não esteroides, meios de contraste radiológicos, anfotericina B e antibióticos aminoglicosídeos. Por fim, antes da quimioterapia, os pacientes com risco de SLT devem interromper todos os agentes uricosúricos, que de outro modo poderiam comprometer a reabsorção tubular de ácido úrico e promover potencialmente uma cristalização ainda maior. Esses agentes incluem a probenecida, ácido acetilsalicílico e diuréticos tiazídicos.

B. Hidratação

Como a depleção de volume pode exacerbar os efeitos clínicos da SLT de muitas maneiras diferentes, deve-se iniciar

uma hidratação intravenosa (p. ex., 3 $\ell/m^2/dia$) 48 h antes da administração de quimioterapia, ou o mais cedo possível se a SLT já estiver instalada. Essa expansão de volume objetiva diminuir as concentrações de ácido úrico, fósforo e potássio no compartimento extracelular; também resulta em aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG, induzindo consequentemente a uma vigorosa diurese (> 100 a $150 \text{ mL}/m^2/h$), capaz de inibir a cristalização de ácido úrico intratubular e obstrução. A diurese forçada com diuréticos de alça pode ser necessária se as taxas de fluxo urinário não forem altas o suficiente com hidratação apenas, contanto que a depleção de volume seja corrigida em primeiro lugar. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de sobrecarga de volume, especialmente os com IRA estabelecida ou cardiomiopatia preexistente. Existem controvérsias sobre o tipo de cristalóide a ser usado. Como o urato é mais solúvel na forma ionizada em pH fisiológico, uma diurese alcalina, utilizando bicarbonato de sódio por via intravenosa (p. ex., 50 a 100 mEq de bicarbonato de sódio diluídos em 1 ℓ de soro glicosado a 5%) para manter um pH urinário de $> 7,0$ a $7,5$ deve ajudar a prevenir a IRA, além de sua capacidade de expandir o volume extracelular. Todavia, a IRA na SLT também é causada por nefrocalcinose aguda, em que a precipitação de cálcio-fosfato é facilitada por um pH mais alto. Por conseguinte, a administração de bicarbonato deve ser usada de modo criterioso, podendo não oferecer vantagem significativa em relação à expansão de volume com solução fisiológica isotônica apenas.

C. Hiperpotassemia

A hiperpotassemia como parte da SLT pode ser emergência médica, exigindo imediato tratamento. Quando forem observados efeitos cardíacos da hiperpotassemia com base nos achados do ECG, a estabilização da membrana poderá ser temporariamente obtida através da administração intravenosa de cálcio (gliconato de cálcio a 10%). Podem ser necessárias doses repetidas se não for possível reduzir os níveis de potássio em 15 a 30 min. A expansão simultânea do volume extracelular deve ser iniciada para diminuir a concentração de potássio por diluição. São indicadas as tentativas de deslocar o potássio intracelular assim como o uso de insulina intravenosa com ou sem glicose, β -agonistas intravenosos ou inalados e bicarbonato intravenoso. Quanto a este último, é preciso ter cautela em virtude do potencial de sobrecarga de volume, exacerbação da hipocalcemia e facilitação da precipitação de cálcio e fosfato, conforme já mencionado. Por fim, o potássio corporal total pode ser afetado através de calíurese induzida por solução fisiológica e diuréticos, resinas de troca gastrintestinais (poliestirenosulfato de sódio)* e diálise, se necessário.

D. Hiperfosfatemia e hipocalcemia

As tentativas de corrigir a hipocalcemia são contraindicadas, a não ser que o paciente esteja apresentando sintomas neuromusculares que se acredite devidos às baixas concentrações

* N.R.T.: no Brasil, poliestirenosulfato de cálcio.

de cálcio. A administração intravenosa de cálcio pode facilitar potencialmente a precipitação de cálcio e fosfato, enquanto os níveis de fosfato permanecerem elevados. O principal objetivo é corrigir a hiperfosfatemia subjacente, visto que a sua correção resulta habitualmente na normalização concomitante dos níveis de cálcio. Além da expansão do espaço de volume extracelular, que ajuda a aumentar a excreção renal de fosfato, podem ser iniciados ciclos curtos de ligantes de fosfato orais que não contenham cálcio, como hidróxido ou carbonato de alumínio. A diálise pode ser necessária para a correção do cálcio e do fosfato, se esses tratamentos mais conservadores não forem eficazes e/ou se houver IRA significativa.

E. Hiperuricemia

Um importante enfoque no manejo da SLT consiste em reduzir as concentrações séricas e urinárias de ácido úrico. Isso pode ser obtido de diferentes maneiras. Em primeiro lugar, a contração de volume exacerba a condição, concentrando o ácido úrico na urina, o que promove a sua cristalização. Por conseguinte, a expansão do volume por si só constitui um método eficaz de atenuar a hiperuricemia. A alcalinização da urina para um pH > 7 faz com que o urato exista quase totalmente em sua forma ionizada, diminuindo ainda mais a sua cristalização na urina. Apesar de necessárias, a expansão de volume e alcalinização da urina não são habitualmente suficientes.

A quantidade de precursores de nucleotídeos de purina liberados pelas células tumorais que sofreram lise não é controlável, entretanto se mostra possível diminuir a conversão destes compostos em ácido úrico, o que é obtido por intermédio da xantina oxidase. O alopurinol — juntamente com o seu metabólito ativo, o oxipurinol — atua como inibidor competitivo da xantina oxidase. Os estudos realizados mostraram que, dos pacientes com câncer aos quais se administra alopurinol em dose de até 800 mg/dia (habitualmente, 200 a 400 mg/m²/dia IV ou VO, fracionados em 2 ou 3 vezes por dia), cerca de 70% apresentam normalização e 90%, redução dos níveis de ácido úrico em pelo menos 1 mg/dL. A administração intravenosa constitui a via preferida, particularmente se o paciente tiver capacidade limitada de tolerar as medicações orais, devendo o alopurinol ser iniciado 24 a 48 h antes da quimioterapia, se possível juntamente com hidratação intravenosa. Como o alopurinol não afeta a quantidade de ácido úrico já produzida, qualquer redução dos níveis de ácido úrico é habitualmente lenta, visto que depende da depuração renal. Pode ser observado um efeito inicial em 72 h após a instituição do alopurinol, com efeito máximo em 7 a 10 dias. Como o alopurinol e seu metabólito, o oxipurinol, são depurados pelos rins, a sua dose precisa ser reduzida em mais de 50% em pacientes com insuficiência renal.

Por fim, agentes mais recentes estão se tornando disponíveis; esses fármacos convertem o ácido úrico na alantoína mais solúvel, facilmente excretada. A urato oxidase, a enzima ausente na maioria dos primatas superiores, incluindo os seres humanos, tem sido utilizada na Europa, desde 1975, no tratamento profilático dos pacientes com câncer tendo risco de SLT. Recentemente, uma forma recombinante da urato oxidase, a rasburicase, foi aprovada nos EUA. A dose sugerida é de 0,05

a 0,20 mg/kg por via intravenosa diariamente, no início da quimioterapia, por até 5 dias. Em geral, como essa enzima degrada o ácido úrico já formado e não depende da depuração renal, os níveis de ácido úrico diminuem rapidamente em 4 h após a sua administração, atingindo níveis mais baixos (< 1 mg/dL) em comparação com o alopurinol. Não existem dados indicando se a rasburicase é mais eficaz na prevenção da IRA associada à SLT. Os efeitos colaterais comuns da rasburicase consistem em exantema e anemia hemolítica devido à geração de peróxido de hidrogênio durante o seu metabolismo. Em decorrência disso, seu uso é contraindicado aos pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. As vantagens potenciais da rasburicase sobre o alopurinol incluem um declínio mais rápido dos níveis de ácido úrico, o que limitaria a exposição do tecido renal aos níveis plasmáticos e urinários elevados de ácido úrico. Entretanto, uma importante desvantagem da rasburicase é o seu custo, significativamente maior que o do alopurinol.

F. Insuficiência renal aguda: papel da terapia renal substitutiva

A terapia renal substitutiva é indicada para os casos de SLT quando as medidas conservadoras não são capazes de corrigir os distúrbios metabólicos associados, a sobrecarga de volume limita a intensidade do uso das medidas conservadoras e/ou afeta adversamente o paciente (p. ex., edema pulmonar) ou os pacientes tornam-se sintomáticos devido à uremia. Os tratamentos com diálise não apenas são capazes de restaurar o equilíbrio metabólico como também oferecem a vantagem de eliminar compostos (ácido úrico e fósforo), que, de outro modo, poderiam continuar causando lesão dos rins. Em geral, a depuração de ácido úrico e fosfato é maior com a hemodiálise em comparação com a diálise peritoneal, tornando a hemodiálise a modalidade de escolha quando possível.

Todavia, apesar da alta depuração desses solutos e distúrbios de volume durante cada tratamento com hemodiálise, o tempo limitado de exposição à diálise bem como o rápido reacúmulo desses compostos e o excesso de volume após o tratamento podem exigir seções repetidas a cada 12 a 24 h. Por outro lado, apesar de menos eficiente por unidade de tempo, a terapia renal substitutiva contínua durante um período extenso de horas a dias também provou ser eficaz para restaurar o controle metabólico e do volume em pacientes com SLT, especialmente os que apresentam instabilidade hemodinâmica e que não toleram a forma intermitente.

► Prognóstico

O desfecho clínico dos pacientes com SLT varia de acordo com a gravidade da apresentação, o grau com que as medidas preventivas podem ser instituídas e a extensão da doença maligna subjacente. O uso das manobras profiláticas e terapêuticas descritas pode melhorar significativamente o desfecho a curto prazo e evitar as complicações fatais. Em geral, a IRA associada à SLT é reversível, pressupondo a capacidade de controlar os distúrbios metabólicos e limitar ainda mais os insultos renais, embora a terapia renal substitutiva possa ser necessária apenas por um curto período de tempo.

Cairo MS: Prevention and treatment of hyperuricemia in hematological malignancies. *Clin Lymphoma* 2002;3 (Suppl 1):S26.31.

Cairo MS, Bishop M: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *BR J Haematol* 2004;127(1):3.

Davidson MB *et al.*: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *AM J Med* 2004;116(8):546.

Jeha S: Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38 (4 Suppl. 10):4.

Navolanic PM *et al.*: Elitek-rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome,

a Meeting Report, Dallas, Texas, Janeiro de 2002. *Leukemia* 2003;17(3):499.

Ribeiro RC, Pui CH: Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies [ver o comentário]. *Clin Lymphoma* 2003;3(4):225.

Yarpuzlu AA: A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 2003;333(1):13.

Yim BT *et al.*: Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):1047.

14

Insuficiência renal aguda por agentes terapêuticos

Ali J. Olyaei, PharmD, e William M. Bennett, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Ocorre insuficiência renal aguda em 4,9% dos pacientes hospitalizados com insuficiência renal.
- ▶ Dos pacientes, 50% apresentam insuficiência renal aguda não oligúrica.
- ▶ As causas mais comuns da insuficiência renal aguda consistem em antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, meios de contraste e inibidores da enzima conversora de angiotensina.
- ▶ O comprometimento da função renal, diminuição do volume do líquido extracelular, exposição a meios de contraste e aminoglicosídeos respondem por 79% dos casos de insuficiência renal.

▶ Considerações gerais

Embora a maioria dos agentes terapêuticos raramente produza insuficiência renal adquirida na comunidade, diversos agentes diagnósticos e terapêuticos podem causar lesão renal e insuficiência renal entre os pacientes hospitalizados. Essas lesões renais podem ser provocadas direta ou indiretamente por fármacos ou seus metabólitos em pacientes em estado crítico. Dados recentes sugerem que os efeitos adversos renais produzidos por agentes farmacêuticos podem contribuir para cerca de 30% dos casos de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes hospitalizados. As causas mais comumente relatadas da IRA consistem em antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), meios de contraste e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (ver a Fig. 9.2).

Diversos fatores tornam os rins mais suscetíveis à toxicidade farmacológica. Em primeiro lugar, os rins recebem alta fração (20 a 25%) do débito cardíaco mais relevante ainda em relação ao seu peso, de modo que os fármacos transitam pelos rins em grandes quantidades. Os rins representam apenas 0,4% do peso corporal, porém recebem 25% do débito cardíaco em repouso, por conseguinte ficam expostos a concentrações significativas de agentes terapêuticos. Em segundo lugar, o fluxo sanguíneo para

os rins é rico em oxigênio, sendo eles muito sensíveis à redução da perfusão sanguínea e privação de oxigênio. Em terceiro lugar, o mecanismo de concentração por contracorrente renal para a água também concentra fármacos e substâncias químicas no líquido tubular filtrado, por conseguinte as concentrações locais destas substâncias em contato com os epitélios renais podem ultrapassar as concentrações existentes no sangue periférico. Por fim, a maioria dos casos de insuficiência renal induzida por fármacos ocorre em pacientes com disfunção renal preexistente subclínica.

A insuficiência renal associada à nefropatia induzida por fármacos pode ser classificada em seis categorias com base nas lesões fisiopatológicas, que incluem insuficiência pré-renal, necrose tubular aguda (NTA), doença tubulointersticial aguda (DTIA), obstrução tubular (IRA induzida por cristais), hipersensibilidade (glomerulonefrite) e microangiopatia trombótica. O Quadro 14.1 fornece uma lista dos agentes terapêuticos comuns associados a cada uma dessas lesões.

Do ponto de vista histológico, a nefrite intersticial aguda (NIA), mais comumente conhecida como doença tubulointersticial, distingue-se das outras lesões pela infiltração e proliferação de células inflamatórias no interior do interstício. As etiologias mais frequentes da NIA consistem em NIA induzida por fármacos, infecção e reações de hipersensibilidade autoimunes. Em geral, os pacientes com NIA induzida por fármacos apresentam sintomas inespecíficos. Em geral, verificam-se súbita oligúria, aumento do nível sérico de creatinina e redução da função renal. Devem-se esperar náuseas e vômitos, mal-estar e/ou anorexia no decorrer de 5 a 10 dias de exposição às nefrotoxinas, todavia os pacientes com NIA induzida por AINE habitualmente desenvolvem disfunção renal em 8 a 12 meses após a exposição. Além disso, pode haver menor grau de inflamação e tubulite.

As manifestações clínicas da NIA incluem febre baixa, exantema e eosinofilia. Na NIA, a redução da função renal parece resultar da infiltração de células inflamatórias dentro do interstício renal. Acredita-se que o acúmulo de proteínas e fibronectina constitua a principal causa da redução da função renal. Embora a fibrose não seja muito comum no início, lesões fibróticas focais finalmente se desenvolvem no córtex renal e regiões

Quadro 14.1 Classificação de vários fármacos com base nas categorias fisiopatológicas da insuficiência renal aguda

1. Insuficiência pré-renal
AINE, inibidores da ECA, ciclosporina, norepinefrina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, diuréticos, interleucinas, cocaína, mitomicina C, tacrolimo, estrogênio e quinina
2. Necrose tubular aguda
Antibióticos: aminoglicosídeos, cefaloridina, cefalotina, anfotericina B, rifampicina, vancomicina, fosfomicina e pentamidina
AINE, meios de contraste, paracetamol, ciclosporina, cisplatina, imunoglobulina intravenosa, dextrano, maltose, sacarose, manitol e metais pesados
3. Nefrite intersticial aguda
Antibióticos: ciprofloxacino, metilicina, penicilina G, ampicilina, cefalotina, oxacilina e rifampicina
AINE, meios de contraste, sulfonamidas, tiazídicos, fenitoína, furosemida, alopurinol, cimetidina, omeprazol e fenindiona
4. Obstrução tubular
Sulfonamidas, metotrexato, metoxiflurano, triantereno, aciclovir, etilenoglicol e inibidores da protease
5. Reação de hipersensibilidade
Penicilina G, ampicilina e sulfonamidas
6. Microangiopatia trombótica
Mitomicina C, ciclosporina e contraceptivos orais

AINE, anti-inflamatórios não esteroides; ECA, enzima conversora de angiotensina.

corticomedulares. As causas mais comuns da NIA induzida por fármacos consistem em AINE, penicilinas e cefalosporinas, rifampicina, sulfonamidas (incluindo as medicações que apresentam componentes de sulfa, como furosemida, bumetanida e diuréticos tiazídicos), cimetidina, alopurinol, ciprofloxacino, 5-aminossalicilatos (p. ex., mesalamina) e, em menor grau, outras quinolonas. Há evidências sólidas sugerindo que a hipersensibilidade e os mecanismos imunologicamente mediados desempenham um importante papel na etiologia da NIA induzida por fármacos. A presença de células T citotóxicas, células T auxiliares, lesão celular mediada por células T e comprometimento das células B sugere a ativação de uma cascata imune após a exposição a um agente agressor. Do ponto de vista clínico, estas reações histopatológicas são frequentemente acompanhadas de febre, exantema cutâneo, eosinofilia e artralgia. As etapas iniciais no tratamento da NIA consistem em cuidados de apoio, suspensão das nefrotoxinas e interrupção de qualquer agente agressor suspeito. A NIA induzida por fármacos é frequentemente reversível, e, em geral, os pacientes melhoram sem quaisquer sequelas a longo prazo. Nos casos mais graves, a terapia com corticosteroides sistêmicos leva a rápida melhora.

A nefropatia por cristais define um protótipo de lesão renal associada ao depósito de cristais e obstrução tubular nos rins. Os fármacos que podem causar nefropatia por cristais incluem o aciclovir, sulfonamidas, metotrexato e indinavir. Os fatores de risco para a nefropatia por cristais induzida por fármacos consistem na idade, comprometimento renal, depleção de volume

em consequência de náuseas e vômitos, insuficiência hepática e diminuição do volume circulante efetivo. Os fatores de risco do paciente influenciam o fluxo sanguíneo renal e, em última análise, o fluxo tubular de fármacos. Muitos casos de nefropatia por cristais induzida por fármacos ocorreram após a administração prolongada de agentes causais ou em grandes doses sem ajuste para o comprometimento da função renal. Certos fármacos (metotrexato, sulfonamidas e triantereno) são eliminados mais rapidamente em ambiente alcalino, e a redução do pH urinário pode fazer com que esses pacientes corram mais risco de nefropatia por cristais. Por outro lado, a gravidade da nefropatia por cristais induzida pelo indinavir é influenciada pela urina alcalina.

O mecanismo na glomerulonefrite induzida por fármacos envolve diversas vias distintas. Na maioria dos casos, a via exata não é conhecida, porém foram formuladas várias teorias. O Quadro 14.1 fornece uma lista de fármacos implicados como causa de doença glomerular induzida por fármacos. Os medicamentos que induzem à doença glomerular podem ser classificados de acordo com a reação imunológica que induzem ou através de sua ação como hapteno e ativação da formação de complexos antígeno-anticorpo. Alguns agentes possuem um efeito dependente da dose sobre as estruturas glomerulares. Embora os sinais e sintomas da doença glomerular induzida por fármacos sejam altamente variáveis, a maioria dos pacientes com doença glomerular apresenta habitualmente uma perda súbita da TFG e proteinúria.

Cheng HF, Harris RC: Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005;11:1795.

Izzedine H *et al.*: Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45:804.

Markowitz GS, Perazella MA: Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005;351:31.

Perazella MA: Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003;325:349.

ANTIBIÓTICOS E AGENTES ANTI-INFECCIOSOS

AMINOGLICOSÍDIOS

► Incidência e fatores de risco

Os aminoglicosídeos possuem importantes propriedades antibacterianas para o tratamento das infecções por micro-organismos Gram-negativos em pacientes clinicamente instáveis. Esses agentes demonstraram ter uma propriedade bactericida dependente da concentração contra a maioria das bactérias Gram-negativas. A nefrotoxicidade e ototoxicidade constituem os principais fatores relacionados com a toxicidade dos aminoglicosídeos que limitam a dose e duração do tratamento com esses fármacos. Embora uma dose única grande possa causar disfunção renal reversível, a maioria dos estudos correlaciona a

nefrotoxicidade com o uso prolongado em pacientes com risco de toxicidade dos aminoglicosídeos. De acordo com vários estudos, a incidência da nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos situa-se na faixa de 5 a 15%. Os pacientes com mais de 70 anos e aqueles com comprometimento renal preexistente, depleção do volume intravascular, síndrome hepatorenal e pacientes sépticos exibem maior incidência de disfunção renal após exposição aos aminoglicosídeos. Mesmo com agressiva monitoração, e quando as concentrações séricas máximas e mínimas são mantidas na faixa terapêutica desejada, a disfunção renal induzida pelos aminoglicosídeos continua sendo uma possibilidade em populações de alto risco. Foram identificados vários fatores de risco que predispõem ao desenvolvimento de nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos.

As manifestações de nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos incluem desde o paciente assintomático, elevação discreta e reversível dos níveis de ureia e creatinina sérica até a ocorrência de doença renal terminal (DRT) grave, porém infrequente, exigindo permanente diálise. A nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos começa habitualmente depois de 7 a 10 dias de tratamento. Entretanto, foi relatado um início rápido de nefrotoxicidade mesmo após a administração de uma única dose de aminoglicosídeos. Na maioria dos pacientes, os níveis séricos de creatinina e ureia retornam a seus valores normais 2 a 3 semanas após a interrupção dos aminoglicosídeos. A insuficiência renal não oligúrica constitui a manifestação mais comum da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. As manifestações menos comuns consistem em várias síndromes tubulares isoladas — como, por exemplo, diabetes insípido nefrogênico, síndrome de Fanconi e perda renal de potássio ou magnésio. Felizmente, a insuficiência renal oligúrica grave exigindo diálise é rara com o uso isolado de aminoglicosídeos. Um defeito de concentração induzido por fármaco, caracterizado por poliúria e estimulação secundária da sede, precede a elevação detectável dos níveis de ureia e creatinina sérica, ocorrendo em até 30% dos pacientes hospitalizados que recebem tratamento com aminoglicosídeos por mais de 5 a 7 dias. Cilindros granulados e proteinúria leve são observados com frequência, porém não têm muita utilidade diagnóstica. Além disso, nos pacientes que preenchem os critérios clínicos de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos, foi observada a ocorrência de autofagocitose celular na microscopia eletrônica.

As doses de ataque devem ser suficientes para atingir níveis máximos elevados a fim de maximizar a destruição bacteriana. Como a meia-vida de eliminação dos aminoglicosídeos é acen tuadamente prolongada à medida que a função renal declina, os intervalos das doses de manutenção devem ser cuidadosamente ajustados nos pacientes com disfunção renal existente quando há necessidade de tratamento com aminoglicosídeos. Aumentar o intervalo entre as doses é mais seguro que reduzir as doses em pacientes com insuficiência renal. Os fatores de risco passíveis de correção devem ser minimizados. Entre os aminoglicosídeos clinicamente disponíveis, o espectro de nefrotoxicidade é o seguinte: gentamicina > tobramicina > ampicilina > netilmicina. A monitoração dos níveis séricos máximos (pico) irá assegurar a eficácia desses medicamentos, enquanto a elevação do nível mínimo (vale), indicando o acúmulo do fármaco, frequentemente precede uma elevação nas determinações menos

sensíveis do nível sérico de creatinina. Os aminoglicosídeos administrados 1 vez/dia podem ser menos nefrotóxicos para determinada dose diária total.

► Patogenia

Foram propostos diversos mecanismos para a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. A maioria dos dados disponíveis sugere que esses fármacos se acumulam no córtex renal. Tais achados foram relatados em estudos conduzidos tanto em animais quanto em seres humanos. A megalina é um receptor endocitótico expresso e localizado na membrana da borda em escova. Após ligação a esse receptor, os aminoglicosídeos são captados pelas células tubulares proximais. A concentração de aminoglicosídeos no túbulo proximal é aproximadamente 10 a 100 vezes maior que a sua concentração plasmática. Nessa concentração, os aminoglicosídeos podem interferir na síntese das proteínas das células tubulares proximais, levando ao desenvolvimento de NTA.

A administração da gentamicina 1 vez/dia ou 1 vez a cada 36 h tornou-se comum nestes últimos anos. Tal método de administração é particularmente comum quando o paciente corre risco de nefrotoxicidade ou ototoxicidade. Várias meta-análises de estudos clínicos randomizados e relatos de um único centro com o uso do esquema de uma única dose ao dia sugerem redução na incidência de nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. Em comparação com a administração convencional de 3 vezes/dia, a administração de dose única ao dia pode resultar em uma incidência 10 a 50% mais baixa de reações adversas graves. Esse achado paradoxal pode ser explicado, em parte, pela natureza saturável do transporte de aminoglicosídeos através da membrana da borda em escova das células tubulares proximais. Durante a administração de uma dose única ao dia, apenas uma quantidade limitada (15 mg/dl) de aminoglicosídeos pode atravessar a membrana do túbulo proximal durante a concentração plasmática inicialmente alta. Esse método de administração possibilita uma exposição prolongada a uma baixa concentração plasmática de aminoglicosídeos inferior ao limiar saturável.

► Prevenção e tratamento

A monitoração terapêutica desempenha um importante papel no tratamento das infecções graves com aminoglicosídeos. Vários estudos demonstraram que a monitoração dos agentes terapêuticos com princípios de farmacocinética apropriadamente aplicados reduz a nefrotoxicidade e outras reações adversas relacionadas com o uso de aminoglicosídeos. O Quadro 14.2 fornece as recomendações posológicas para o uso de aminoglicosídeos no tratamento de várias infecções.

A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos pode ocorrer a despeito da monitoração do agente terapêutico, uso de uma única dose ao dia e/ou tratamento de curta duração. Pode ocorrer a progressão da nefrotoxicidade após a interrupção da última dose. A maioria dos pacientes recupera-se, porém podem ser necessários vários meses para que essa recuperação seja completa. A disfunção renal pode ser prolongada e requerer até 1 ano para a normalização da função. Pode ocorrer comprometimento renal permanente, exigindo diálise.

Quadro 14.2 Diretrizes para as doses únicas diárias de aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina) para adultos**Dose**

Para as doses com base no peso, usar o peso corporal ideal (PCI) ajustado

Usar o PCI para calcular a dose

Homens = $50 \text{ kg} + 2,3 (\text{altura em polegadas} - 60)$

Mulheres = $45,5 \text{ kg} + 2,3 (\text{altura em polegadas} - 60)$

Indivíduos obesos = $\text{PCI} + 0,4 (\text{PC verdadeiro} - \text{PCI})$

A. Calcular a depuração da creatinina (CrCl)

Homens: $[(140 - \text{idade}) \times \text{PCI}] / [\text{SrCr} \times 72]$

Mulheres: $[(140 - \text{idade}) \times \text{PCI}] / [\text{SrCr} \times 72] \times 0,85$

B. Dosagem de gentamicina/tobramicina

Dose de acordo com a CrCl estimada

CrCl $\geq 60 \text{ mL/min}$ = 5 mg/kg/24 h

CrCl 40 a 60 mL/min = 5 mg/kg/36 h

CrCl 40 a 20 mL/min = 1 a $1,5 \text{ mg/kg/a}$ cada 12 h ou consultar o farmacêutico

CrCl $< 20 \text{ mL/min}$ IRA = consultar o farmacêutico clínico

Dose arredondada para os 25 mg mais próximos. Para os pacientes com $< 35 \text{ kg}$, não há necessidade de arredondar

Laboratórios

Para uma dose 1 vez/dia, solicitar a determinação da creatinina sérica/ureia diariamente ou a cada 2 dias

Nível randômico (12 h antes da dose seguinte). Observação: a amostra para a determinação dos níveis não deve ser coletada da mesma linha em que o fármaco está sendo administrado. Repetir a cada 5 dias ou, quando necessário, enquanto o paciente estiver hospitalizado

Aumentos da dose

Se o nível randômico (amostra coletada 12 h antes da dose seguinte) for indetectável, considerar o aumento da dose de aminoglicosídeo para 7 mg/kg/dia . Repetir o nível randômico em nova dosagem

Se o nível randômico for > 3 , verificar o nível de 24 h; se for $> 0,5 \text{ mg/dL}$, considerar um aumento no intervalo entre as doses. Repetir o nível randômico em uma nova dosagem

PC, peso corporal; IRA, insuficiência renal aguda.

Darko W *et al.*: Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003;23:643.

Olsen KM *et al.*: Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004;32:1678.

VANCOMICINA**► Incidência e fatores de risco**

A vancomicina é um antibiótico comumente usado para o tratamento das infecções por bactérias Gram-positivas resistentes à penicilina e cefalosporinas. A incidência relatada de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina varia amplamente (em geral, entre 0 e 35%), dependendo dos critérios empregados para definir a nefrotoxicidade.

A relação entre a monitoração dos níveis plasmáticos terapêuticos (vale) de vancomicina e a nefrotoxicidade é incerta.

Como a vancomicina é excretada principalmente pelos rins, a disfunção renal parece predispor os pacientes a concentrações séricas elevadas do fármaco. Ainda não foi esclarecido se existe alguma ligação entre os níveis séricos elevados de vancomicina e a nefrotoxicidade.

► Patogenia

A maioria dos exames histológicos dos rins indica que a vancomicina pode causar acentuada destruição dos túbulos proximais. A característica básica da disfunção renal induzida pela vancomicina consiste na destruição dos glomérulos e necrose dos túbulos proximais. Foi sugerido que o estresse oxidativo constitui o mecanismo patogênico subjacente da nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.

► Prevenção e tratamento

A nefrotoxicidade induzida pela vancomicina é, em grande parte, um evento imprevisível. Todavia, se o paciente corre risco de disfunção renal, diversas medidas podem ser tomadas para evitar o desenvolvimento de insuficiência renal franca. Devem-se considerar todas as opções terapêuticas para o tratamento de uma infecção bacteriana grave. A vancomicina só deve ser usada quando clinicamente necessária. Nos pacientes que necessitam de tratamento com vancomicina, é preciso considerar o estado volêmico, a função renal, curso prolongado de tratamento (mais de 10 dias), o uso concomitante de aminoglicosídeos e/ou outros agentes nefrotóxicos, bem como a idade avançada. Recomenda-se fortemente frequente monitoração da função renal, particularmente nos pacientes com disfunção renal preexistente. Se for constatada toxicidade renal, a dose de vancomicina deve ser ajustada de acordo com a função renal (Quadro 14.3). Um aumento de 2 vezes nos níveis séricos de creatinina em relação aos valores basais indica nefrotoxicidade grave.

ACICLOVIR**► Incidência e fatores de risco**

No decorrer desta última década, foi constatado o maior uso dos agentes antivirais no tratamento das infecções virais locais e sistêmicas graves em pacientes imunocomprometidos. A maioria desses agentes antivirais parece segura e não provoca nefrotoxicidade. A insuficiência renal aguda constitui importante toxicidade do aciclovir dependente da dose.

O aciclovir é eliminado principalmente pelos rins, sendo pequena quantidade metabolizada no fígado. Nestes últimos 15 anos, foram relatados muitos casos de nefrotoxicidade do aciclovir na literatura médica. Tais relatos aumentaram o reconhecimento e a preocupação do potencial nefrotóxico desse fármaco. A disfunção renal ocorre mais comumente nos primeiros dias após o início da terapia com aciclovir intravenoso. Os pacientes que recebem terapia intravenosa com injeção de altas doses, os que apresentam depleção de volume e os com insuficiência renal preexistente correm maior risco de desenvolver lesão renal. Foi relatada IRA em 5% dos pacientes que recebem terapia intravenosa com injeção de

Quadro 14.3 Determinação da dose de vancomicina inicial e ajustada em adultos

Dose de manutenção inicial ¹	
CrCl (mL/min) estimada	Esquema de doses iniciais
Reposição contínua da função renal (p. ex., CVVH, CVVHD)	1.000 mg IV a cada 24 h
< 20 e/ou diálise intermitente	1.000 mg IV a cada 72 h
20 a 29	1.000 mg IV a cada 48 h
30 a 39	1.500 mg IV a cada 48 h ou 750 mg IV a cada 24 h
40 a 55	1.000 mg IV a cada 24 h
56 a 99	1.000 mg IV a cada 12 h
100 a 120, idade > 65 anos	1.000 mg IV a cada 12 h
100 a 120, idade < 65 anos	1.250 mg IV a cada 12 h
≥ 120 e/ou estado hipermetabólico ²	1.000 mg IV a cada 8 h

¹Considerar doses de ataque para os pacientes obesos: obesidade = peso corporal verdadeiro > 120% do peso corporal ideal. Administrar uma dose de ataque de 1.500 mg aos pacientes obesos com 85 a 109 kg. Administrar uma dose de ataque de 2.000 mg aos pacientes obesos com peso > 110 kg.

²Os estados hipermetabólicos incluem traumatismo e pacientes queimados.

CVVH, hemofiltração venovenosa contínua; CVVHD, hemodiálise venovenosa contínua.

Dose ajustada		
Concentração sérica mínima (vale) ¹	Ajuste recomendado da dose	Acompanhamento/monitoração ²
< 3,5 mg/L	Reduzir o intervalo entre as doses para o seguinte intervalo-padrão: Se for a cada 48 h → a cada 24 h Se for a cada 24 h → a cada 12 h Se for a cada 12 h → a cada 8 h Se for a cada 8 h → a cada 6 h	Coletar uma amostra, para a determinação do nível de vale, 30 min antes da terceira dose do novo esquema de doses
3,5 a 4,9 mg/L	Aumentar a dose em 250 a 500 mg no mesmo intervalo de tempo; se houver a melhora da função renal, ³ considerar uma redução do intervalo	Coletar uma amostra, para a determinação do nível de vale, aproximadamente 30 min antes da terceira dose do novo esquema de doses
5 a 15 mg/L	Nenhuma modificação na terapia ⁴	Não há necessidade de coletar outras amostras para a determinação dos níveis de vale, a não ser que: A duração da terapia seja > 7 dias; se a terapia > 7 dias, verificar o nível de vale a cada 5 a 7 dias Declínio do estado do paciente Aumentos da creatinina sérica de > 0,5 mg/dL em relação aos valores basais
15,1 a 19,9 mg/L	Diminuir a dose em 250 mg com o mesmo intervalo	Coletar amostra, para a determinação do nível de vale, aproximadamente 30 min antes da terceira dose do novo esquema de dose
≥ 20 mg/L e dose ≥ 1.000 mg	Diminuir a dose em 500 mg com o mesmo intervalo de tempo ou Se houver o declínio da função renal, ³ manter a(s) dose(s) e determinar outro nível em 12 a 24 h; quando o nível de vale for terapêutico, reiniciar com a dose mais baixa e/ou estender o intervalo entre as doses, com base na depuração do paciente	Coletar amostra, para a determinação do nível de vale, aproximadamente 30 min antes da terceira dose do novo esquema de doses

Quadro 14.3 (Continuação)

Concentração sérica mínima (vale) ¹	Ajuste recomendado da dose	Acompanhamento/monitoração ²
$\geq 20 \text{ mg}/\ell$ e dose $< 1.000 \text{ mg}$	Estender o intervalo entre as doses para o seguinte intervalo-padrão: Se for a cada 6 h \rightarrow a cada 8 h Se for a cada 8 h \rightarrow a cada 12 h Se for a cada 12 h \rightarrow a cada 24 h Se for a cada 24 h \rightarrow a cada 48 h ou Se houver o declínio da função renal, ³ manter a(s) dose(s) e determinar outro nível em 12 a 24 h; quando o nível de vale for terapêutico, reiniciar com a dose mais baixa e/ou estender o intervalo entre as doses, com base na depuração do paciente	Coletar amostra, para a determinação do nível de vale, aproximadamente 30 min antes da terceira dose do novo esquema de doses

¹Podem ser necessárias concentrações mínimas mais altas para alguns tipos de paciente/infecção. São exemplos a meningite, endocardite e osteomielite.

²Os níveis séricos de creatinina também devem ser diariamente monitorados em pacientes com a diminuição da função renal e/ou maior risco de nefrotoxicidade.

³As alterações do níveis séricos de creatinina de $\pm 50\%$ dos valores basais podem significar uma alteração da função renal.

⁴O nível sérico máximo em pacientes com maior risco de nefrotoxicidade é de $12 \text{ mg}/\ell$, particularmente os pacientes que recebem nefrotoxinas concomitantes (p. ex., aminoglicosídeos, anfotericina B, cisplatina, ciclosporina, foscarnete, ganciclovir, diuréticos de alça, anti-inflamatórios não esteroides, meios de contraste radiológicos, tacrolimo, vasopressores).

altas doses, sendo, porém, rara nos que recebem tratamento oral. Os sintomas mais comuns consistem em náuseas, vômitos, dores abdominal e/ou lombar. Entretanto, os pacientes podem ser assintomáticos. Deve-se esperar uma elevação moderada (1 a $3 \text{ mg}/\text{d}\ell$) dos níveis séricos de creatinina em relação aos valores basais, enquanto a oligúria é incomum. O exame de urina pode revelar traços de proteinúria, piúria e hematúria microscópica. Cristais birrefringentes em forma de agulha podem ser observados livres ou no interior de leucócitos no sedimento urinário.

► Patogenia

A patogenia da IRA induzida pelo aciclovir não está bem-elucidada, podendo envolver uma nefropatia obstrutiva devido à precipitação intratubular do aciclovir e/ou reação de hipersensibilidade imune. O aciclovir é moderadamente insolúvel na urina. A solubilidade máxima do aciclovir é de $2,5 \text{ mg}/\text{m}\ell$. Um débito urinário baixo e infusão intravenosa rápida de uma grande dose de aciclovir ($500 \text{ mg}/\text{m}^2$) podem levar à precipitação intratubular.

► Prevenção e tratamento

A maneira mais efetiva de prevenir a nefrotoxicidade pelo aciclovir consiste na administração de líquido intravenoso adequado (solução fisiológica) para induzir a um débito urinário de 100 a $150 \text{ m}\ell/\text{h}$. A nefropatia induzida pelo aciclovir também pode ser prevenida evitando uma infusão rápida. O aciclovir deve ser administrado em uma velocidade de 60 min para cada 500 mg do fármaco. As abordagens para o tratamento da nefropatia induzida pelo aciclovir assemelham-se às usadas para outros agentes. A interrupção do tratamento com aciclovir, o aumento da hidratação e redução da dose/extensão do intervalo entre as doses possibilitam o retorno da função renal normal na maioria dos pacientes em poucos dias a 2 semanas. A diálise

mesmo temporária é habitualmente desnecessária — entretanto, para as complicações graves da insuficiência renal associada ao aciclovir, é possível recorrer à hemodiálise, capaz de remover 40 a 60% do aciclovir plasmático.

FOSCARNETE

► Incidência e fatores de risco

O foscarnete é um agente viroestático usado em pacientes infectados pelo HIV e outros pacientes imunocomprometidos, para prevenir ou tratar infecções pelo citomegalovírus (CMV) graves e infecções mucocutâneas por herpesvírus simples resistentes ao aciclovir; sofre pouca absorção oral, exigindo a sua terapia intravenosa; por ser um análogo do fosfato, pode ligar-se ao cálcio com o consequente depósito no osso. Não ocorre biotransformação, e até 28% são excretados de modo inalterado na urina. O foscarnete induz a uma forma bastante singular de insuficiência renal na maioria dos pacientes, ocorrendo graus variáveis de comprometimento renal na maioria dos pacientes, mas a incidência exata da nefropatia induzida pelo foscarnete não é conhecida. As taxas de IRA em consequência do uso de foscarnete variam nos pacientes de 27 a 66% . Os riscos de insuficiência renal ainda não foram bem-definidos, mas incluem comprometimento da função renal, idade, administração concomitante com outros agentes nefrotóxicos e desidratação.

► Patogenia

A patogenia da insuficiência renal induzida pelo foscarnete continua especulativa, sendo aventadas várias hipóteses. A IRA parece causada pela formação de um complexo de foscarnete/cálcio ionizado que se precipita nos glomérulos renais, provocando glomerulonefrite por cristais. Os cristais de sal também podem se precipitar nos túbulos renais, causando necrose

tubular. Foram relatados desequilíbrios hidreletrolíticos decorrentes do tratamento com foscarnete. Em pacientes tratados com esse fármaco, foram constatados poliúria, diabetes insípido nefrogênico, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia ou hiperfosfatemia e hipocalcemia. Esta última constitui o desequilíbrio mais frequentemente encontrado e mais grave. Embora os níveis totais de cálcio permaneçam não afetados, o cálcio ionizado diminui de modo substancial. Os pacientes com baixos níveis de cálcio ionizado podem apresentar parestesias, formigamento, dormência, convulsões e morte. O tratamento com foscarnete pode ser reiniciado em alguns pacientes após a restauração das anormalidades eletrolíticas ou minerais. A hipocalcemia ionizada pode resultar primariamente da formação de complexos do foscarnete com cálcio ionizado, entretanto a disfunção renal também pode contribuir para essas anormalidades eletrolíticas.

► Prevenção e tratamento

Pode-se obter uma redução da nefrotoxicidade induzida pelo foscarnete a níveis mínimos através de vigorosa hidratação antes do tratamento. O uso do foscarnete com outras nefrotoxinas aumenta a probabilidade de desenvolvimento de IRA. A infusão intermitente, ao contrário da infusão contínua, pode reduzir a nefrotoxicidade do foscarnete. A IRA é habitualmente reversível, todavia a recuperação pode ser gradativa. A azotemia pode agravar-se, persistindo por vários dias antes de sua resolução. A continuação do tratamento com foscarnete em pacientes que desenvolvem azotemia leve pode ser possível com doses reduzidas. Pode haver necessidade de diálise temporariamente. Os pacientes com insuficiência renal preexistente podem levar vários meses para a completa recuperação da função renal após a interrupção do foscarnete.

Berns JS *et al.*: Antiviral agents. In: *Clinical Nephrotoxins*. De Broe ME *et al.*: (editores). Kluwer, 2004:249.

CIDOFOVIR, ADEFOVIR E TENOFOVIR

► Incidência e fatores de risco

O cidofovir, adefovir e tenofovir pertencem a uma nova classe de agentes antivirais, estruturalmente descritos como fosfonatos de nucleosídeos acíclicos. O cidofovir é um análogo do monofosfato de citosina. Quando ativados, esses agentes parecem interferir na síntese e/ou degradação dos fosfolípidios da membrana celular. O cidofovir exibe ampla atividade contra os herpesvírus, sendo principalmente utilizado no tratamento da retinite pelo CMV em pacientes que não responderam a outros tratamentos. O adefovir é um análogo da adenina que interfere em uma variedade de processos dependentes de ATP, visto que sofre fosforilação no interior das células. É utilizado no tratamento da hepatite B ativa ou crônica em pacientes que não toleram outras terapias antivirais. O tenofovir, um análogo de nucleotídeo mais novo, é um inibidor da transcriptase reversa aprovado para o tratamento da infecção pelo HIV. A nefrotoxicidade constitui uma importante toxicidade do cidofovir e adefovir, dependente

e limitante da dose. Nos estudos clínicos realizados, cerca de 25% ou mais dos pacientes tratados com cidofovir intravenoso, em uma dose de 3 mg/kg ou mais, desenvolveram IRA relacionada com lesão tubular proximal renal. As anormalidades associadas incluíram proteinúria, aumento dos níveis séricos de creatinina, síndrome de Fanconi com proteinúria tubular e evidências de lesão tubular proximal, como glicosúria, hipofosfatemia, perda urinária de bicarbonato, bem como raramente nefrite intersticial crônica e diabetes insípido nefrogênico. Com a interrupção do cidofovir, os parâmetros da função renal retornam a seus valores basais. Foi relatada lesão tubular proximal em 22 a 50% dos pacientes HIV-positivos infectados pelo vírus da hepatite B, tratados com doses de adefovir superiores a 30 mg/dia durante 72 semanas. O papel do adefovir, em doses de 10 mg/dia, na indução de qualquer disfunção renal ou tubular é raro, não tendo sido encontrado nenhum relato de caso em recente pesquisa da literatura. A toxicidade parece leve a moderada, acompanhada de alterações nos níveis séricos de potássio, bicarbonato e ácido úrico, proteinúria e glicosúria. A incidência dessas anormalidades parece estar relacionada com a dose.

► Patogenia

Foi constatado que o cidofovir e adefovir (> 30 mg/dia) exibem significativa nefrotoxicidade. Esses fármacos potentes provocam lesão do epitélio tubular proximal. As células tubulares proximais expressam um transportador de ânions orgânicos que ativamente capta uma variedade de análogos de nucleotídeos acíclicos, incluindo o cidofovir e adefovir. Tais agentes concentram-se nas células tubulares, interferem em vários processos celulares e, a seguir, são ativamente secretados no lúmen tubular. A depuração renal dos referidos agentes ultrapassa a da creatinina, sugerindo que a secreção tubular ativa contribui para a depuração renal. A probenecida, um inibidor do transporte de ânions orgânicos, diminui a toxicidade renal desses agentes ao reduzir a captação celular. Foi observado um espectro de lesões com o cidofovir e adefovir que vai desde defeitos tubulares proximais isolados (síndrome semelhante à de Fanconi) até NTA grave exigindo terapia renal substitutiva. O tenofovir, à semelhança do cidofovir e adefovir, parece acumular-se nas células epiteliais dos túbulos proximais, entretanto — com base nos estudos clínicos conduzidos até o momento — parece exibir baixo potencial nefrotóxico. Foram citados apenas quatro relatos de casos de disfunção renal após exposição ao tenofovir.

► Prevenção e tratamento

As seguintes diretrizes devem ser empregadas para reduzir ou evitar a lesão renal causada pelo cidofovir e adefovir: expandir o volume intravascular com líquidos intravenosos antes do tratamento, administrar uma dose apropriada ao nível de função renal exibido antes do tratamento, evitar seu uso em pacientes com disfunção renal significativa, evitar sua administração com uso recente de qualquer agente potencialmente nefrotóxico e estimular a administração concomitante de probenecida.

O uso recente de outros agentes nefrotóxicos, comprometimento renal preexistente e desenvolvimento de proteinúria ou outras anormalidades tubulares proximais durante o tratamento

podem levar ao desenvolvimento de IRA grave. A insuficiência renal pode exigir diálise. Apesar da interrupção dos fármacos, a lesão tubular proximal e consequente insuficiência renal podem ser parcialmente reversíveis ou mesmo irreversíveis.

INDINAVIR

► Incidência e fatores de risco

Vários inibidores da protease foram aprovados pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA). Os inibidores da protease compartilham perfis comuns de reações medicamentosas adversas, entretanto cada agente possui sua própria toxicidade. Em comparação com outros inibidores da protease, foi relatada uma incidência mais baixa de náuseas, vômitos, desconforto abdominal e distúrbios do paladar com o uso do indinavir, considerado seguro, embora 4% dos pacientes tenham apresentado dor lombar com ou sem hematúria associada à nefrolitíase durante estudos clínicos das fases II/III. Entretanto, não ficou esclarecido se o indinavir ou os metabólitos foram responsáveis pela formação de cristais na urina. A nefrolitíase ou precipitação de cristais não foram associadas ao uso de outros inibidores da protease.

Foram relatados dois padrões distintos de cristalúria em pacientes HIV-positivos: a cristalúria sintomática e a assintomática. A cristalúria assintomática é mais comum do que a nefrolitíase verdadeira com cólica renal sintomática. Além da nefrolitíase, alguns pacientes desenvolvem cristalúria e disúria, com evidências de deposição intrarrenal.

Diversos fatores de risco podem influenciar a incidência da urolitíase induzida pelo indinavir. A incidência do primeiro episódio ou recidiva da urolitíase podem aumentar em temperaturas mais quentes, achando que pode estar correlacionado com maior incidência de desidratação ou falta de adesão à reposição hídrica durante temperaturas ambientais elevadas. Os pacientes HIV-positivos tendo coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV) e hemofilia, ou que estão recebendo sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) podem correr mais risco de urolitíase associada ao indinavir.

► Patogenia

Os cálculos de indinavir são considerados radiotransparentes, consistindo em oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. Por conseguinte, podem apresentar-se como parcialmente radiopacos. A documentação de nefrite intersticial aguda induzida por indinavir e IRA obstrutiva na biopsia renal foi descrita em vários pacientes HIV-positivos. A biopsia renal fornece evidências de nefrite intersticial/fibrose e atrofia tubular. O tubo coletor medular pode estar repleto de cristais associados a histiócitos e células gigantes. O mecanismo exato da IRA induzida pelo indinavir não foi totalmente elucidado. Alta incidência de cristalúria assintomática ou urolitíase sugere a possibilidade de obstrução intrarrenal devido à precipitação do indinavir e/ou de seus metabólitos no sistema coletor urinário.

► Prevenção e tratamento

A prevenção e tratamento em pacientes com disfunção renal induzida pelo indinavir podem incluir suspensão do indinavir,

redução de sua dose e hidratação. A maioria dos pacientes pode ser tratada para a nefrolitíase associada ao indinavir com hidratação agressiva e controle da dor. Os pacientes devem ser aconselhados a ingerir pelo menos 1.500 mL de líquido durante o dia. O débito urinário deve ser de 1.500 mL/dia para limitar a concentração de indinavir na urina para menos de 0,2 a 0,3 mg/mL. Os pacientes com cálculos de indinavir podem ser tratados com hidratação, porém a intervenção cirúrgica pode ser necessária para o tratamento da obstrução e dor.

Daudon M, Jungers P: Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;64:245.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA E HIDROXIETILAMIDO

► Incidência e fatores de risco

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é utilizada no tratamento de uma variedade de distúrbios autoimunes. Como a IGIV é preparada a partir de misturas de plasma de milhares de doadores, contém uma variedade de anticorpos — em sua maioria imunoglobulina (Ig)G não modificada (95%). Os efeitos farmacológicos da IGIV consistem em bloqueio do receptor Fc dos macrófagos, efeito anti-inflamatório através da inibição da geração do complexo de ataque da membrana, neutralização de autoanticorpos, inibição da proliferação celular e regulação da apoptose. Os efeitos colaterais da IGIV incluem reação à infusão (febre, calafrios e rubor facial), taquicardia, palpitação, anafilaxia, IRA, trombose e meningite asséptica. O FDA recebeu mais de 100 relatórios de eventos renais adversos associados ao uso da IGIV. A maior parte desses eventos adversos graves ocorreu em pacientes idosos com diabetes e comprometimento renal anterior. Em geral, ocorre disfunção renal em 7 dias após a administração de IGIV, com níveis séricos máximos médios de creatinina na faixa de 6,2 mg/dL. Cerca de 40% dos pacientes precisaram de diálise, tendo sido relatada uma taxa de mortalidade de 15% a despeito da terapia renal substitutiva. O tempo médio para a recuperação da função renal é de 10 dias nos pacientes que sobrevivem. Foram relatadas evidências histológicas de extensa vacuolização dos túbulos proximais em pacientes com disfunção renal induzida pela IGIV, achado histológico compatível com a nefrose osmótica associada à administração de alta carga de sacarose. Como 90% dos casos foram observados em pacientes recebendo IGIV com sacarose, esta foi considerada a responsável pela nefrotoxicidade induzida pela IGIV. Foi constatado o desenvolvimento de insuficiência renal em um pequeno número de pacientes expostos ao hidroxietilamido após cirurgia. Relatou-se nefrose osmótica nesses pacientes, entretanto diversos estudos negaram tais achados.

► Patogenia

A nefrotoxicidade induzida pela IGIV está relacionada, em grande parte, com a preparação do produto, sendo preciso considerar diversos fatores, como o volume de infusão, teor de açúcar e sódio, bem como osmolaridade do produto. O açúcar, como a sacarose, é frequentemente usado como estabilizador para evitar a agregação da IgG. A sacarose é um dissacarídeo da glicose e

frutose, sendo reabsorvida no túbulo contornado proximal (TCP) após filtrada. Infelizmente, o rim humano carece da enzima para hidrolisar a sacarose. O aumento de sacarose no interior das células do TCP torna maior a osmolaridade e atrai líquido para o interior das células. Ocorre insuficiência renal em consequência do edema celular, vacuolização e oclusão do lúmen tubular devido às células tubulares intumescidas.

Diferentes preparações contêm quantidades variadas de sacarose. A incidência da IRA não parece estar correlacionada com a quantidade de sacarose, de modo que foi sugerido que pequenas quantidades de sacarose podem ser suficientes para induzir ao comprometimento renal, ou a própria IGIV pode estar contribuindo para a insuficiência renal ou causando-a.

► Prevenção e tratamento

Os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes da administração de IGIV. Deve-se evitar uso concomitante de IGIV, AINE, metformina e meios de contraste radiológicos em virtude de seus efeitos sinérgicos sobre a função renal. Para os produtos que contêm sacarose, a velocidade de infusão não deve ultrapassar 3 mg de sacarose/kg/min. Os níveis séricos de creatinina, a ureia e o débito urinário basais devem ser obtidos e rigorosamente monitorados durante o tratamento com IGIV. Nos pacientes com maior risco de IRA, recomenda-se fortemente o uso de produtos de IGIV que não contenham sacarose.

ANFOTERICINA B

► Incidência e fatores de risco

A anfotericina B é um antibiótico poliênico com atividade contra amplo espectro de fungos. Entretanto, ocorre o comprometimento da função renal em cerca de 80% dos pacientes tratados com anfotericina B. Essa nefrotoxicidade está relacionada com a dose, sendo provavelmente inevitável quando a dose cumulativa ultrapassa 3 g em adultos. Os pacientes de alto risco incluem indivíduos idosos, particularmente os com depleção do volume extracelular.

► Patogenia

A apresentação clínica habitual da nefrotoxicidade da anfotericina B caracteriza-se por defeitos na função tubular renal, que, em certas ocasiões, evoluem para a insuficiência renal não oligúrica. A proteinúria de grau moderado associada a um sedimento urinário relativamente normal constitui o achado inicial. A azotemia franca é precedida de hipopotassemia, acidose tubular renal e comprometimento da capacidade de concentração urinária. Além disso, a presença de uma síndrome de perda de magnésio constitui um aspecto proeminente da nefrotoxicidade da anfotericina. Ciclos repetidos de anfotericina B podem causar comprometimento permanente da função renal.

As alterações histológicas associadas à administração de anfotericina B são surpreendentemente mínimas. Estas alterações são observadas no glomérulo e túbulo renal. Foi constatado que a anfotericina B provoca vasoconstrição renal aguda e lesão do

epitélio tubular distal. Embora o mecanismo exato que leva à nefrotoxicidade não esteja bem-esclarecido, a anfotericina B pode ligar-se a esteróis da membrana nas células vasculares renais e células epiteliais dos túbulos renais, alterando a permeabilidade da membrana, evento que pode dar início a uma sequência de outros eventos que alteram a função renal, os quais podem consistir em ativação de segundos mensageiros, ativação dos mecanismos homeostáticos renais e/ou liberação de mediadores. Recomenda-se a frequente monitoração dos níveis séricos de creatinina. Se ocorrer toxicidade, pode ser reduzida a dose de anfotericina para o nível anterior, ser interrompida por 2 dias ou ser administrado o dobro da dose em dias alternados. Um aumento de 2 vezes em relação aos níveis séricos basais de creatinina indica nefrotoxicidade grave.

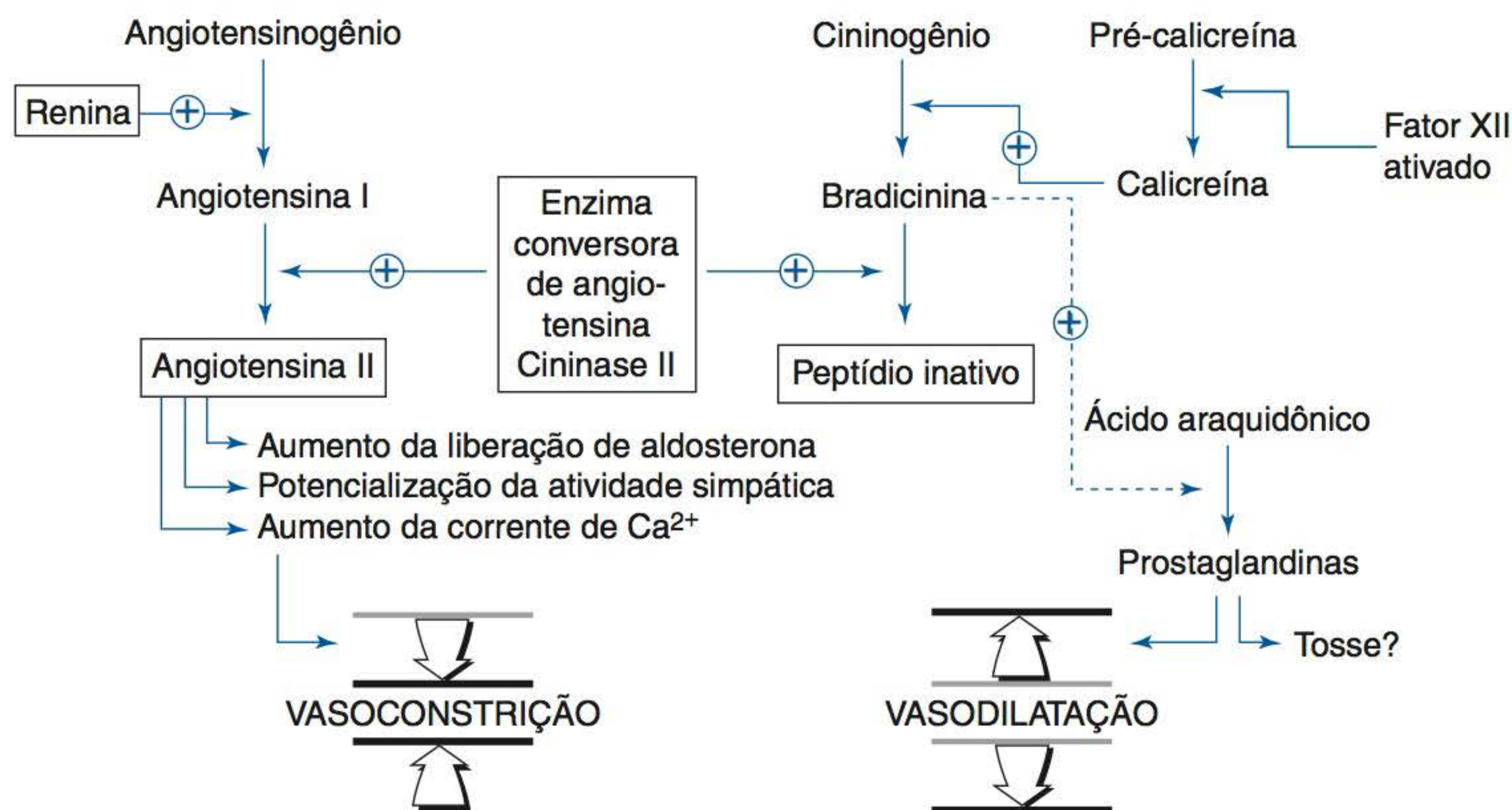
► Prevenção e tratamento

Pode-se usar uma suplementação de sódio na forma de solução fisiológica intravenosa como um meio seguro e eficaz de reduzir o risco de nefrotoxicidade da anfotericina para aproximadamente 10%. O sódio (150 mEq/dia) pode ser administrado da seguinte maneira: 500 mL de solução fisiológica 30 min antes da administração de anfotericina B e mais 500 mL administrados durante os 30 min após completar a infusão de anfotericina. A meta é atingir uma excreção urinária de sódio de 250 a 300 mmol/dia. A anfotericina B lipossomal possibilita a administração de doses mais altas com maior índice terapêutico. Recentemente, várias preparações de anfotericina B à base de lipídios foram introduzidas no mercado, exibindo menor taxa de nefrotoxicidade em comparação com a formulação-padrão de anfotericina B. As reações adversas associadas à administração (febre e calafrios) são significativamente menores com a anfotericina B à base de lipídios. Entre todas as formulações de anfotericina B à base de lipídios, a anfotericina lipossomal é significativamente menos nefrotóxica. Um menor número de pacientes exige redução da dose/interrupção com a anfotericina lipossomal para o tratamento das micoses invasivas, devido a reações adversas ao fármaco em comparação com outras formulações de anfotericina B à base de lipídios.

Os pacientes devem ser pré-medicados com 25 mg de difenidramina por vias intravenosa/oral e 650 mg de paracetamol por via oral antes de receber anfotericina, a fim de minimizar as reações relacionadas com a infusão. Para proteger os rins, os pacientes devem ficar bem-hidratados e receber uma carga de sódio, a qual pode ser facilmente obtida pela administração de uma injeção intravenosa de 250 a 500 mL de solução salina a 0,9% antes e depois da infusão de anfotericina.

Em muitos aspectos, o voriconazol é superior à anfotericina B do ponto de vista tanto farmacocinético quanto do terapêutico, devendo substituir a anfotericina no tratamento das infecções disseminadas pela *Candida* e da aspergilose invasiva. Trata-se de um potente inibidor do citocromo P450-3A4 do metabolismo hepático. Por conseguinte, as concentrações plasmáticas de ciclosporina/tacrolimo devem ser rigorosamente monitoradas para evitar potenciais toxicidades.

Boucher HW *et al.*: Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64:1997.



▲ Fig. 14.1 Inibição da enzima conversora de angiotensina ou cininase II.

INIBIDORES DA ECA E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

► Incidência e fatores de risco

Os inibidores da ECA e os BRA são frequentemente usados no tratamento da hipertensão. Evidências recentes sugerem que o tratamento da hipertensão e a redução concomitante da pressão intraglomerular possuem um efeito renoprotetor em pacientes com diabetes e nefropatia não diabética. Os inibidores da ECA tornaram-se a classe terapêutica de agentes anti-hipertensivos de escolha quando se detecta a primeira evidência de microalbuminúria em pacientes com diabetes.

Os inibidores da ECA e os BRA dilatam seletivamente a arteríola eferente, afetando a hemodinâmica renal. A dilatação da arteríola eferente raramente compromete a taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com perfusão renal normal. Entretanto, pode ocorrer disfunção renal aguda na presença de doença vascular aterosclerótica nas artérias renais principais, quando há estenose bilateral de alto grau da artéria renal ou estenose em um único rim (receptores de transplante renal), ou em qualquer(qualquer) condição(ões) induzida(s) por fármacos, em que a hemodinâmica renal mantida pelo sistema renina/angiotensina se mostra alterada.

► Patogenia

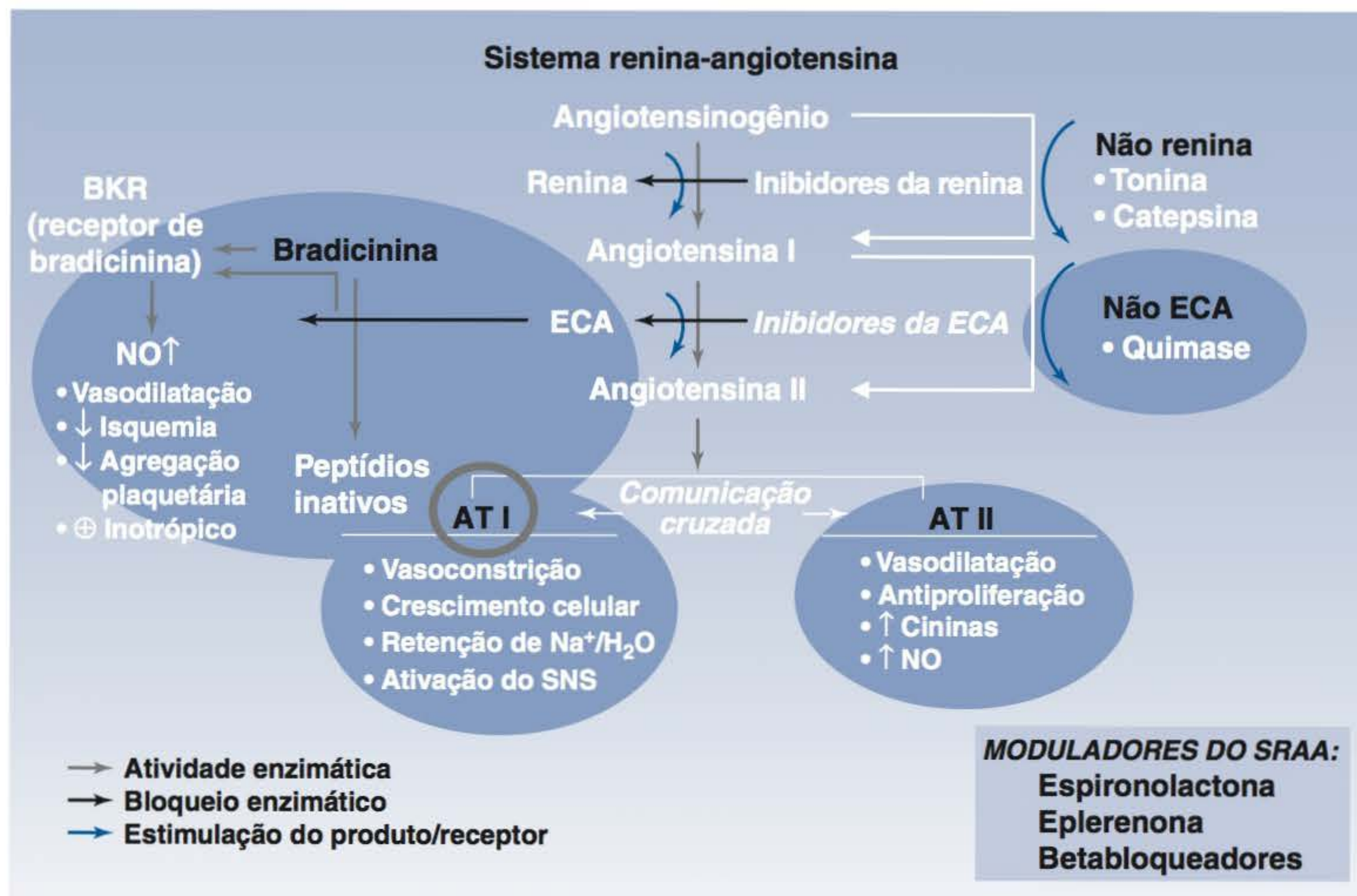
Diversas condições fazem com que os pacientes corram maior risco de comprometimento renal, incluindo depleção de volume em consequência de terapia diurética, administração concomitante de agentes que provocam vasoconstrição (AINE e ciclosporina), insuficiência renal crônica de qualquer etiologia [p. ex., insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertensão] ou doenças que diminuem o volume circulatório (vômitos, diarreia e agra-

vamento da ICC). Esses pacientes dependem da vasoconstrição arteriolar eferente para manter uma filtração glomerular adequada. A administração de inibidores da ECA ou dos BRA pode resultar em rápida queda da TFG e elevação dos níveis séricos de creatinina, situação habitualmente observada em 2 semanas após iniciar esses agentes, podendo ser mais pronunciada em pacientes com fatores de risco documentados. Os médicos devem certificar-se de que os pacientes não estejam hipovolêmicos, devendo o tratamento começar com uma dose baixa, lentamente titulada. Deve-se obter um painel químico em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento e em 5 a 7 dias, o que é fundamental especialmente nos pacientes idosos e nos com fatores de risco preexistentes conhecidos. Os pacientes que correm risco de desenvolver IRA com a instituição de inibidores da ECA ou BRA podem ser precocemente identificados durante o tratamento se for efetuada uma cuidadosa monitoração (Fig. 14.1).

► Prevenção e tratamento

A IRA causada por inibidores da ECA é habitualmente reversível. Se ocorrer disfunção renal, a redução da dose, ou da dose de qualquer diurético administrado concomitantemente, leva habitualmente à melhora da hemodinâmica renal. A restauração do equilíbrio hidreletrolítico, interrupção de qualquer fármaco que possa interagir e, se necessário, instituição de diálise temporária podem ser indicadas. A substituição por um BRA quase sempre produz o mesmo efeito, devendo ser evitada.

Com frequência, verifica-se hiperpotassemia na IRA induzida por inibidores da ECA, especialmente em pacientes idosos com doença renal crônica ou nos que recebem inibidores seletivos da aldosterona. A elevação na concentração plasmática de potássio é habitualmente modesta. Com frequência, os inibidores da ECA compensam a hipopotassemia, que ocorre com muitos diuréticos. A administração concomitante de diuréticos poupadores de



▲ **Fig. 14.2** Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). ECA, enzima conversora de angiotensina; SNS, sistema nervoso simpático.

potássio ou suplementos de potássio aumenta o risco de hiperpotassemia. Se os níveis de potássio superiores a 6 mEq/ℓ não caírem após a restauração do balanço hídrico, pode ser indicado o tratamento com poliestirenosulfonato de sódio*. A substituição por um BRA pode reduzir a incidência da hiperpotassemia, se o nível de potássio for inferior a 5,5 mEq/ℓ.

A taxa de mortalidade secundária ao tratamento com inibidor da ECA ou BRA é baixa. Com a interrupção dos inibidores da ECA/BRA, a função renal melhora habitualmente em poucos dias, contanto que não tenha ocorrido lesão tubular. A correção dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA induzida por inibidores da ECA/BRA possibilita a continuação do tratamento, a não ser que a doença vascular renal ou insuficiência renal crônica constituam a causa da IRA associada a inibidores da ECA/BRA. Nos pacientes com insuficiência renal crônica, pode-se antecipar uma elevação de até 20% nos níveis séricos de creatinina, a qual indica que o fármaco está exercendo o seu efeito desejado, revertendo a hiperfiltração glomerular. Se a elevação da creatinina sérica não ultrapassar 20%, o inibidor da ECA, ou o BRA, deve ser continuado. À medida que os néfrons remanescentes se adaptam, ocorre habitualmente uma estabilização dos níveis séricos de creatinina. Pode-se tentar uma redução de 50% nas doses quando houver a elevação do nível sérico de creatinina superior a 30%. Se a elevação da creatinina sérica não se estabilizar em 4 semanas, deve ser interrompido o uso de inibidor da ECA ou de BRA (Fig. 14.3).

* N.R.T.: no Brasil, poliestirenosulfonato de cálcio.

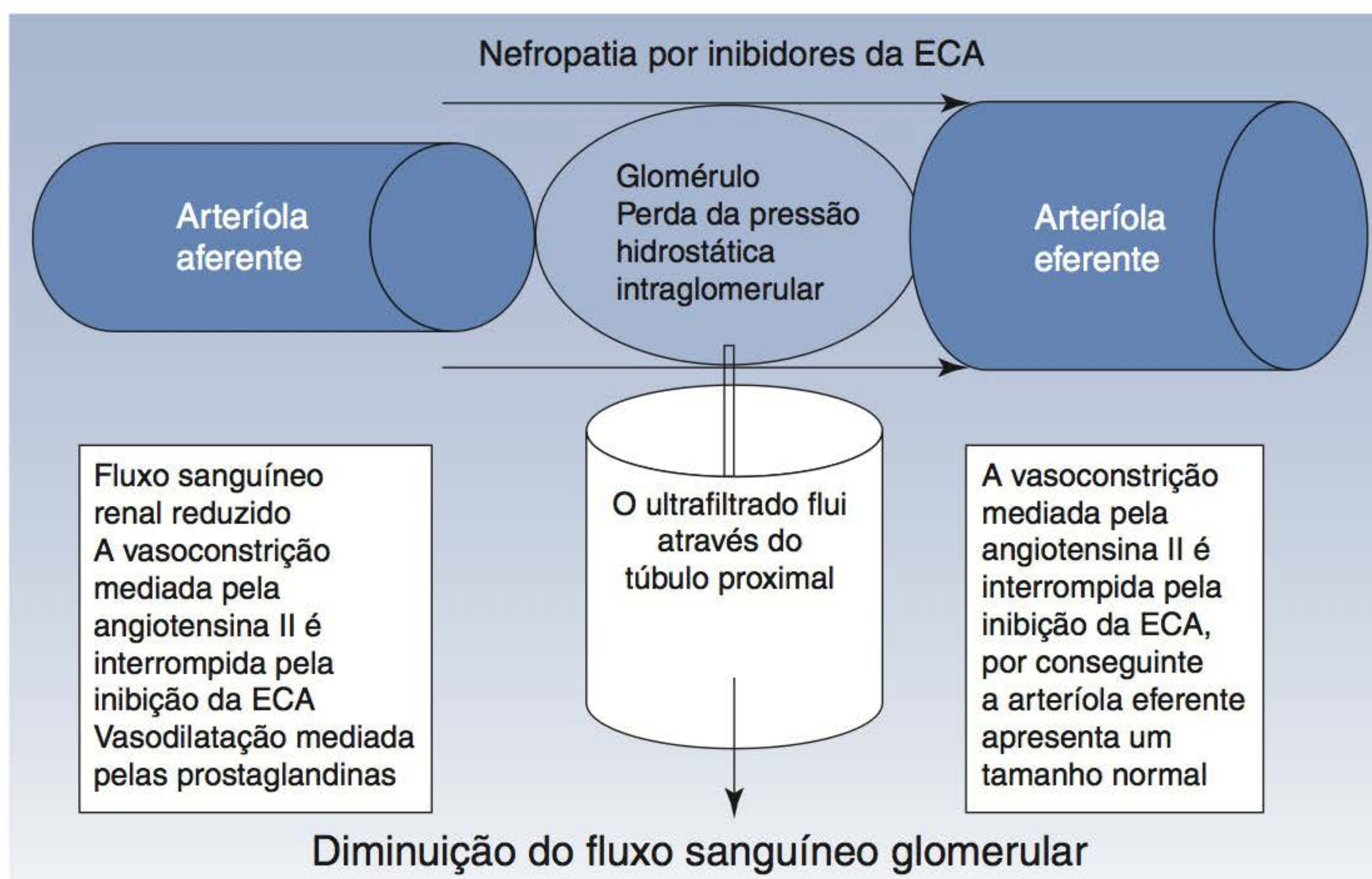
CISPLATINA E CARBOPLATINA

► Incidência e fatores de risco

A cisplatina e carboplatina estão entre os agentes antineoplásicos mais largamente usados. Ambos os fármacos exibem efeito dependente da dose contra uma variedade de tipos de tumor sólido. A cisplatina inibe a síntese do DNA através da formação de ligações cruzadas intrafilamento do DNA, desnatura a dupla-hélice, liga-se de modo covalente a bases de DNA e impede o correto funcionamento do DNA. Liga-se também ao RNA e às proteínas. A nefrotoxicidade constitui a principal toxicidade da cisplatina que é limitante da dose. A carboplatina foi subsequentemente desenvolvida para evitar a nefrotoxicidade da cisplatina, mantendo, ao mesmo tempo, seu efeito antitumoral. Desde então, foi constatado que a carboplatina possui uma nefrotoxicidade comparável à da cisplatina. A epidemiologia da nefrotoxicidade varia entre os diferentes esquemas de tratamento para câncer. A perda de 30 a 50% da TFG constitui uma reação adversa comumente relatada pelo uso das platinas. A utilização de outros agentes nefrotóxicos, depleção de volume, doses maiores, além da coadministração com outros agentes nefrotóxicos e/ou diuréticos aumentam o risco de nefrotoxicidade após a exposição a análogos da platina.

► Patogenia

A maior parte da cisplatina é excretada na urina, em grande parte na sua forma inalterada. A platina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas. A cisplatina não ligada é livremente



▲ **Fig. 14.3** Nefropatia por inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA).

filtrada nos glomérulos, podendo ser secretada. A platina excretada é mutagênica, podendo ser responsável pelas segundas neoplasias que surgem após tratamento com cisplatina. A cisplatina acumula-se nas células tubulares renais através de seu transporte ou ligação a componentes do sistema de transporte de bases orgânicas. Estudos autorradiográficos mostraram que a cisplatina marcada com radioisótopo acumula-se principalmente no segmento S3 dos túbulos proximais, que também é o local de toxicidade das células renais induzida pela cisplatina. Foi estudada a patogenia da citotoxicidade induzida pela cisplatina, tendo sido identificados diversos alvos intracelulares suspeitos, incluindo aqueles envolvidos na produção de energia e síntese do DNA no túbulo renal. Após a sua penetração nas células renais, a cisplatina sofre biotransformação; liga-se a macromoléculas celulares, e uma grande porção da platina celular total encontra-se em uma forma com peso molecular inferior a 500 Da, exibindo um comportamento cromotográfico diferente daquele da cisplatina.

Nos pacientes tratados com cisplatina, observam-se com frequência poliúria, redução da filtração glomerular e distúrbios eletrolíticos. A poliúria ocorre em duas fases. Durante as primeiras 24 a 48 h após a sua administração, a osmolalidade urinária cai, e a TFG permanece inalterada. Com frequência, a poliúria inicial melhora espontaneamente. Ocorre uma segunda fase de poliúria entre 72 e 96 h após a administração de cisplatina. Essa fase é acompanhada de deficiência da filtração glomerular, sendo comum haver uma redução sustentada de 20 a 40% na TFG. A alteração da respiração celular induzida pela cisplatina pode levar a uma acidose tubular distal incompleta, causando distúrbios dos balanços de magnésio, potássio, hidrogênio e cálcio. A hipomagnesemia constitui uma complicação frequente do tratamento com cisplatina. A reposição dos níveis séricos de magnésio

e suplementação com magnésio reduzem o risco dos efeitos adversos da hipomagnesemia. Foram relatadas NTA e NIA em pacientes tratados com cisplatina.

► Prevenção e tratamento

Diversas estratégias têm sido empregadas para reduzir a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. A pré-hidratação com sais hipertônicos pode reduzir a IRA induzida pela cisplatina. Alta concentração urinária de cloreto após hidratação à base de solução fisiológica pode diminuir a conversão da cisplatina em metabólitos tóxicos. Os diuréticos (furosemida) também foram usados para diminuir o tempo de trânsito da cisplatina através dos túbulos renais e manter um débito urinário adequado durante a terapia de hidratação vigorosa. Embora a diurese seja comumente usada, vários estudos clínicos mostraram que não traz qualquer benefício clínico. A administração de cisplatina, na forma de infusão contínua ou dose diária fracionada durante 3 a 5 dias, é tão eficaz terapeuticamente quanto uma dose administrada na forma de injeção direta em bolo. Evitar uma injeção direta de grandes doses diminui a intensidade de exposição renal ao fármaco, podendo reduzir a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina. Acredita-se que a coadministração com manitol possa conferir um efeito protetor através da diluição da cisplatina nos túbulos renais, devido à expansão do volume urinário. Deve-se evitar a coadministração com agentes nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, AINE ou meios de contraste iodados. A cisplatina e carboplatina devem ser usadas com cautela em pacientes com risco de disfunção renal.

LÍLIO

► Incidência e fatores de risco

O lítio foi descoberto em 1817 e vem sendo utilizado desde 1949 no tratamento do distúrbio bipolar; após a sua administração oral, sofre absorção completa pelo trato gastrointestinal (GI); não se liga às proteínas e distribui-se por todos os tecidos humanos, sendo eliminado, em grande parte, na sua forma inalterada através de excreção renal sem qualquer metabolismo. Foi relatada prolongada meia-vida do lítio em pacientes bipolares em comparação com outros indivíduos. Os efeitos colaterais mais comuns relatados pelo uso do lítio consistem em toxicidade renal, toxicose da tireoide, ganho ponderal, sonolência e anormalidades cardiovasculares. A nefropatia induzida pelo lítio é lenta, porém progressiva, caracterizando-se por nefrite intersticial crônica, incluindo fibrose, atrofia tubular, lesões tubulares císticas e esclerose glomerular.

A verdadeira incidência da nefropatia induzida pelo lítio é, em grande parte, desconhecida. Ocorre disfunção renal secundária à exposição ao lítio em até 20% dos pacientes tratados com esse fármaco para qualquer distúrbio psiquiátrico. A incidência relatada varia de 1 a 30%. A informação obtida por biopsia renal de pacientes psiquiátricos sem exposição ao lítio mostrou lesões renais e padrões histológicos semelhantes. Esse achado sugere que a lesão renal pode originar-se de outros processos etiológicos independentes da exposição ao lítio. A prevalência, incidência e gravidade da insuficiência renal induzida pelo lítio dependem da concentração plasmática, bem como da função renal do paciente.

► Patogenia

A toxicidade do lítio parece depender da dose e concentração. Concentrações séricas entre 1 e 1,5 mEq/ℓ tendem mais a causar comprometimento da concentração, letargia, irritabilidade, fraqueza muscular, tremor, fala arrastada e náuseas. Concentrações plasmáticas superiores a 2,5 mEq/ℓ são associadas à insuficiência renal. Em concentrações plasmáticas terapêuticas, o lítio compromete a capacidade de acidificação dos túbulos coletores distais, levando à acidose tubular renal, porém não à acidose metabólica sistêmica. No túbulo coletor, o lítio inibe a produção de AMP cíclico (cAMP), inibe o canal de aquaporina 2, diminui a densidade dos receptores do hormônio antidiurético (ADH) e leva à resistência ao ADH e comprometimento da capacidade de concentração do duto coletor, com a consequente ocorrência de poliúria, polidipsia e diabetes insípido nefrogênico. Em virtude da necessidade de terapia prolongada com lítio em pacientes bipolares, observa-se com frequência doença renal crônica, que se manifesta na forma de nefropatia tubulointersticial crônica (NTIC). A biopsia renal revela atrofia tubular e fibrose intersticial, associadas a cistos tubulares corticais e medulares, bem como dilatação. A NTIC é predominantemente encontrada no túbulo distal e túbulo coletor. O lítio também afeta diretamente o glomérulo. Observam-se também glomeruloesclerose segmentar focal e glomeruloesclerose global, cuja a gravidade tende a ser paralela à da doença tubulointersticial subjacente, achado que explica a redução da TFG e a proteinúria em pacientes com

terapia crônica com lítio. Apesar da interrupção do lítio, muitos pacientes que apresentavam níveis séricos de creatinina > 2,5 mg/dℓ evoluíram para a DRT.

► Prevenção e tratamento

Os pacientes bipolares necessitam habitualmente de tratamento com lítio a longo prazo. O lítio possui uma estreita faixa terapêutica (1 a 1,5 mEq/ℓ durante o tratamento de um episódio agudo e 0,6 a 1,2 mEq/ℓ durante a terapia de manutenção). Podem ocorrer intoxicações crônica e aguda em pacientes cuja dose de lítio foi aumentada ou naqueles com diminuição do volume circulante efetivo. Por conseguinte, é importante rigorosa monitoração dos níveis séricos para prevenir a insuficiência renal aguda e a crônica. Os pacientes devem ser instruídos a beber 8 a 12 copos de água diariamente durante o tratamento com lítio. Como baixa ingestão de sódio pode promover a reabsorção do lítio, os pacientes devem manter uma dieta com teor de sal regular, mas não baixo. Para evitar a desidratação, desestimula-se a exposição prolongada ao Sol, devendo o paciente entrar em contato imediatamente com o médico se houver febre, diarreia ou vômitos. Os diuréticos, especialmente tiazídicos, devem ser evitados com o uso concomitante de lítio, se possível. Os diuréticos tiazídicos provocam a contração do volume extracelular; em consequência, a reabsorção de lítio aumenta no túbulo proximal. Além disso, devem-se evitar as medicações que aumentam potencialmente os níveis séricos de lítio, como a ciclosporina e AINE (exceto o ácido acetilsalicílico em baixa dose), ou fármacos com propriedades nefrotóxicas, como os aminoglicosídeos (Quadro 14.4).

Quadro 14.4 Interações medicamentosas com o lítio

Fármaco	Efeitos sobre a concentração sérica de lítio
Diuréticos tiazídicos	Aumento
Acetazolamida e outros inibidores da anidrase carbônica	Diminuição ¹
Diuréticos osmóticos	Diminuição
Diuréticos poupadores de K ⁺	Diminuição mínima ou sem efeito
Inibidores da metilxantina	Diminuição
Diuréticos de alça	Diminuição ¹
Inibidores da ECA	Aumento
AINE Indometacina Ibuprofeno Ácido mefenâmico Naproxeno Sulindaco	Aumento Aumento Aumento Aumento Sem efeito
Ácido acetilsalicílico	Sem efeito

¹Quando administrados agudamente para a intoxicação pelo lítio. ECA, enzima conversora de angiotensina; AINE, anti-inflamatórios não esteroides.

A restauração hídrica é essencial para o tratamento da nefrotoxicidade induzida pelo lítio. Em geral, ocorre insuficiência renal aguda em associação com desidratação grave, e a reidratação adequada restaura rapidamente a função renal. Os diuréticos de alça podem abolir agudamente o processo de reabsorção do lítio na alça de Henle e aumentar a excreção de lítio; por conseguinte, pode-se administrar furosemida (até 40 mg/h) nos casos de toxicidade do lítio. Entretanto, esse tratamento não pode ser instituído, a não ser que seja usado um grande volume de líquido para repor as perdas de sódio e água induzidas pela furosemida. Além disso, pode ocorrer retenção de lítio após a interrupção da furosemida, em virtude de sua curta duração de ação e do restabelecimento do equilíbrio intra e extracelular do lítio. A acetazolamida, combinada com bicarbonato de sódio, também pode ser utilizada em lugar da furosemida, uma vez que inibe a reabsorção do lítio pelos túbulos proximais.

Suplementos eletrolíticos, especialmente sódio e potássio, devem ser administrados ao mesmo tempo que o tratamento da nefrotoxicidade induzida pelo lítio, visto que os pacientes frequentemente apresentam hiponatremia e hipopotassemia. Quando o paciente não pode ser tratado clinicamente ou ocorre grave comprometimento da função renal, a hemodiálise constitui o procedimento mais eficiente para diminuir os níveis de lítio, visto que esse fármaco é totalmente dialisável. O lítio deixa as células lentamente, podendo ocorrer rebote dos níveis séricos se a hemodiálise for interrompida muito cedo, razão pela qual a hemodiálise deve ser efetuada por um período mais longo de tempo ou em intervalos frequentes (Quadro 14.5).

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

► Incidência e fatores de risco

Os AINE são frequentemente usados no tratamento dos distúrbios inflamatórios crônicos, bem como para o alívio da dor aguda e da crônica. O amplo acesso e livre disponibilidade desses agentes levam à frequente impressão de que são seguros e relativamente desprovidos de toxicidade. Infelizmente, os AINE ou mesmo o uso do ácido acetilsalicílico podem constituir um risco substancial para grande número de pacientes, particularmente quando esses fármacos são usados de modo crônico. A toxicidade renal dos AINE é discutida no Cap. 15.

Quadro 14.5 Tratamento da intoxicação pelo lítio

1. Proteger as vias aéreas se houver o comprometimento da consciência
2. Ressuscitação volêmica
3. Lavagem gástrica e irrigação intestinal com polietilenoglicol para prevenir a absorção contínua do lítio
4. Remoção do lítio
 - Nível sérico de lítio $> 3,5$ a 4 mEq/ℓ: a maioria dos pacientes necessita de hemodiálise
 - Nível sérico de lítio de 2 a 4 mEq/ℓ: os pacientes instáveis e aqueles com sinais nefrológicos graves de insuficiência renal necessitam de hemodiálise
 - Nível sérico de lítio de $1,5$ a $2,5$ mEq/ℓ:
A hemodiálise é indicada aos pacientes com insuficiência renal ou aos que não conseguem redução do nível de lítio inferior a 1 mEq/ℓ
 - A hidratação ou tratamento com diurese forçada devem ser recomendados aos pacientes com sinais precoces de intoxicação pelo lítio e função renal normal, e quando se sabe que os níveis de lítio só estiveram elevados por alguns dias

Aspelin P *et al.* para Nephric Study Investigators: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491.

Bader BD *et al.*: What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1.

Durham JD *et al.*: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2002.

Marenzi G *et al.*: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333.

Merten GJ *et al.*: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328.

Pannu N *et al.*: Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366.

Trivedi HS *et al.*: A prospective randomized trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c29.

15

AINE e os rins: insuficiência renal aguda

Mark A. Perazella, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A insuficiência renal aguda (IRA) associada a anti-inflamatórios não esteroides (AINE) desenvolve-se predominantemente em pacientes com fatores de risco subjacentes.
- ▶ As apresentações clínicas podem ser assintomáticas ou associadas a sintomas urêmicos, edemas (pulmonar e periférico), hipertensão ou distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio acidobásico.
- ▶ Há concentrações elevadas de ureia sanguínea (BUN) e creatinina (Cr) sérica.
- ▶ Com frequência, observa-se uma razão ureia/Cr elevada (> 40).
- ▶ São comuns hiponatremia ($[Na^+]$ sérico < 135 mEq/ℓ), hiperpotassemia ($[K^+]$ sérico $> 5,5$ mEq/ℓ) e acidose metabólica hiperclorêmica ($[HCO_3^-]$ sérico < 20 mEq/ℓ).
- ▶ Um $[Na^+]$ urinário < 10 a 20 mEq/ℓ e $FE_{Na^+} < 1,0\%$ caracterizam a IRA associada ao uso de AINE.
- ▶ A IRA geralmente é reversível com a suspensão dos AINE e tratamento dos processos mórbidos concomitantes.
- ▶ A IRA grave em decorrência do uso de AINE pode exigir diálise.

▶ Considerações gerais

A. Epidemiologia do uso de anti-inflamatórios não esteroides

Os AINE são largamente empregados no tratamento da dor, febre e inflamação. Outros usos potenciais desses fármacos incluem tratamento e prevenção da polipose colônica, bem como da demência tipo Alzheimer. O primeiro AINE descoberto foi o salicilato de sódio em 1763. Em 1950, a fenilbutazona foi introduzida na prática clínica. Era eficaz, porém o seu uso foi abandonado em virtude da mielotoxicidade. Subsequentemente, a indometacina apareceu no mercado, na década de 1960. Nos

EUA, dispõe-se de mais de 20 AINE de sete classes principais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX)-2 (Quadro 15.1). Além dos AINE adquiridos com prescrição médica, grande porcentagem da população geral consome AINE de venda livre. Anualmente, mais de 50 milhões de pacientes fazem uso desses fármacos em uma base intermitente, e cerca de 15 a 25 milhões de pessoas nos EUA consomem um AINE em base regular. É importante assinalar que os indivíduos idosos, que correm risco de múltiplas complicações relacionadas com o tratamento utilizando AINE, constituem crescente população em que a prevalência do uso de AINE atinge 15%.

B. Epidemiologia da insuficiência renal aguda associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroides

Infelizmente, o preço pago por esses benefícios terapêuticos consiste em diversas complicações gastrointestinais (GI) e, em menor grau, efeitos renais adversos. Foi estimado que 5 a 7% das internações hospitalares ocorrem devido à toxicidade dos AINE, sendo o trato GI, rins e sistema nervoso os principais órgãos acometidos. A nefrotoxicidade dos AINE, em particular a IRA hemodinâmica, representa um problema relativamente incomum, porém importante. Foi estimado que cerca de 1 a 5% dos pacientes que consomem AINE desenvolvem nefrotoxicidade. Alguns cálculos estimam que 500.000 indivíduos têm probabilidade de desenvolver alguma forma de comprometimento renal adverso associado ao uso de AINE (Quadro 15.2). Foi observado que a exposição aos AINE duplica o risco de hospitalização por IRA em pacientes com doença renal crônica (DRC). Os pacientes com história de insuficiência cardíaca e hipertensão, bem como aqueles tratados com diuréticos correm maior risco de IRA induzida pelos AINE. O efeito também parece relacionado com a dose na IRA que ocorre por doses mais altas de AINE. Os pacientes hospitalizados correm risco ainda maior. Entre os casos de IRA induzida por fármacos que se desenvolvem no hospital, foi estimado que quase 16% decorrem de tratamento com AINE.

Conforme discutido adiante com mais detalhes, a população geral saudável corre menos risco de desenvolver IRA em comparação com os pacientes que possuem múltiplos fatores de risco

Quadro 15.1 Classes de anti-inflamatórios não esteroides

Classe	Dose total/dia (intervalo entre as doses)
Ácidos carboxílicos	
Ácido acetilsalicílico	2,4 a 6,0 g (4 vezes/dia)
Salsalato	1,5 a 3,0 g (2 vezes/dia)
Trissalicilato de colina e magnésio	1,5 a 3,0 g (2 ou 3 vezes/dia)
Diflunisal	0,5 a 1,5 g (2 vezes/dia)
Ácidos acéticos	
Indometacina	75 a 150 mg (2 a 4 vezes/dia)
Tolmetina	400 a 2.400 mg (2 ou 3 vezes/dia)
Sulindaco	200 a 400 mg (2 vezes/dia)
Diclofenaco	100 a 150 mg (2 vezes/dia)
Etodolaco	400 a 1.200 mg (2 a 4 vezes/dia)
Cetorolaco	Oral, 40 mg (4 vezes/dia)
	Intravenoso, 60 a 120 mg (4 vezes/dia)
Ácidos propiônicos	
Ibuprofeno	800 a 3.200 mg (4 vezes/dia)
Naproxeno ¹	500 a 1.000 mg (2 vezes/dia)
Cetoprofeno	225 mg (3 vezes/dia)
Flurbiprofeno	200 a 300 mg (2 ou 3 vezes/dia)
Fenoprofeno	1.200 a 2.400 mg (4 vezes/dia)
Oxaprozina	1.200 mg (1 vez/dia)
Ácidos enólicos	
Piroxicam	10 a 20 mg (1 vez/dia)
Fenilbutazona	300 a 600 mg (3 vezes/dia)
Fenamatos	
Ácido mefenâmico	1.000 mg (4 vezes/dia)
Meclofenamato	150 a 400 mg (3 ou 4 vezes/dia)
Naftilcanonas	
Nabumetona	1.000 a 1.500 mg (2 ou 3 vezes/dia)
Inibidores da COX-2	
Celecoxibe	100 a 400 mg (1 ou 2 vezes/dia)
Valdecoxibe	10 mg (1 vez/dia)
Rofecoxibe ²	12,5 a 50 mg (1 vez/dia)

¹Alleve, 450 mg (2 vezes/dia).²Retirado do mercado.**Quadro 15.2** Síndromes renais associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides

Insuficiência renal aguda
 Distúrbios metabólicos
 Hiponatremia
 Hiperpotassemia
 Acidose metabólica
 Hipertensão
 Edema
 Nefrite intersticial aguda
 Nefrite intersticial crônica
 Necrose de papila
 Neoplasia maligna uroepitelial

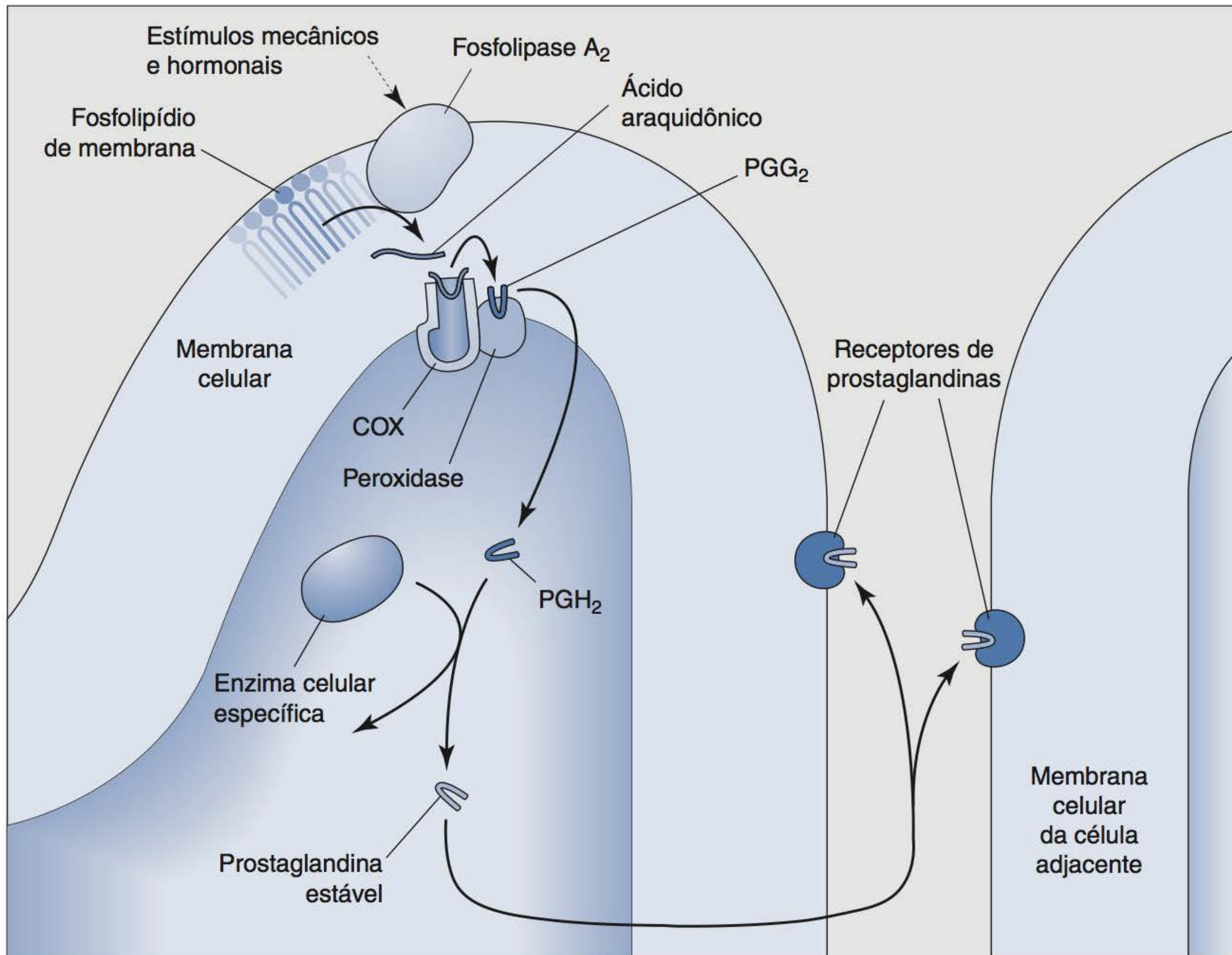
associados à nefrotoxicidade dos AINE. Em sua maioria, os efeitos adversos renais são atribuíveis à inibição das prostaglandinas renais pelos AINE. Os inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, valdecoxibe e rofecoxibe) parecem exibir um perfil renal semelhante ao de outros AINE, por conseguinte o termo AINE refere-se tanto aos AINE não seletivos quanto aos inibidores seletivos da COX-2. Os distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio acidobásico, que ocorrem com esses fármacos (hiperpotassemia, hiponatremia e acidose metabólica), a hipertensão que se desenvolve com os AINE ou é exacerbada com o seu uso, e os distúrbios do balanço de sódio (formação de edema e exacerbação da insuficiência cardíaca) também serão revistos de maneira sucinta no contexto da IRA.

► Patogenia

A. Síntese das prostaglandinas

É essencial proceder a uma revisão da via de produção das prostaglandinas (PG) para facilitar a compreensão sobre a eficácia e toxicidade dos AINE. As PG, que constituem os principais produtos do metabolismo da enzima COX, são produzidas em todo corpo, atuando nos órgãos locais de modos autócrino e parácrino. A etapa inicial na síntese da PG consiste na liberação do ácido araquidônico dos fosfolipídios da membrana celular. Esta reação é mediada pela fosfolipase A₂, deflagrada por diversos hormônios e fatores mecânicos. O ácido araquidônico é o substrato da COX. Após a sua síntese, as PG abandonam prontamente a célula e ligam-se aos receptores de PG encontrados nas células progenitoras ou adjacentes, modulando, assim, as funções celulares (Fig. 15.1).

Dois isômeros da COX, COX-1 e COX-2, catalisam a síntese das PG; compartilham uma sequência semelhante de aminoácidos e função catalítica. As diferenças na regulação gênica entre os isômeros da COX proporcionam uma base molecular para as suas supostas funções como enzimas “constitutiva” (COX-1) e “induzível” (COX-2), designações que descrevem de modo acurado a síntese da COX na maioria dos tecidos, onde a COX-1, mas não a COX-2, é expressa em níveis apreciáveis em condições basais. Em contrapartida, observa-se a expressão abundante da COX-2 em macrófagos e outros tipos de célula, em resposta a mediadores da inflamação. Todavia, hoje sabe-se que a COX-2 também é



▲ **Fig. 15.1** Via de biossíntese das prostaglandinas. O ácido araquidônico é liberado dos fosfolípidios da membrana, modulado pela ciclooxigenase (COX) e por enzimas celulares específicas para formar as prostaglandinas (PG). A seguir, as prostaglandinas produzem seus efeitos através de sua ligação a receptores na célula progenitora e células adjacentes. (Reproduzida, com autorização, de Perazella MA: COX-2 inhibitors and the kidney. Hosp Pract 2001;36:43.)

constitutivamente expressa e suprarregulada nos rins, desempenhando um importante papel nos processos fisiológicos renais. É provável que a nefrotoxicidade dos AINE seletivos e não seletivos resulte mais da inibição da COX-2 do que da COX-1.

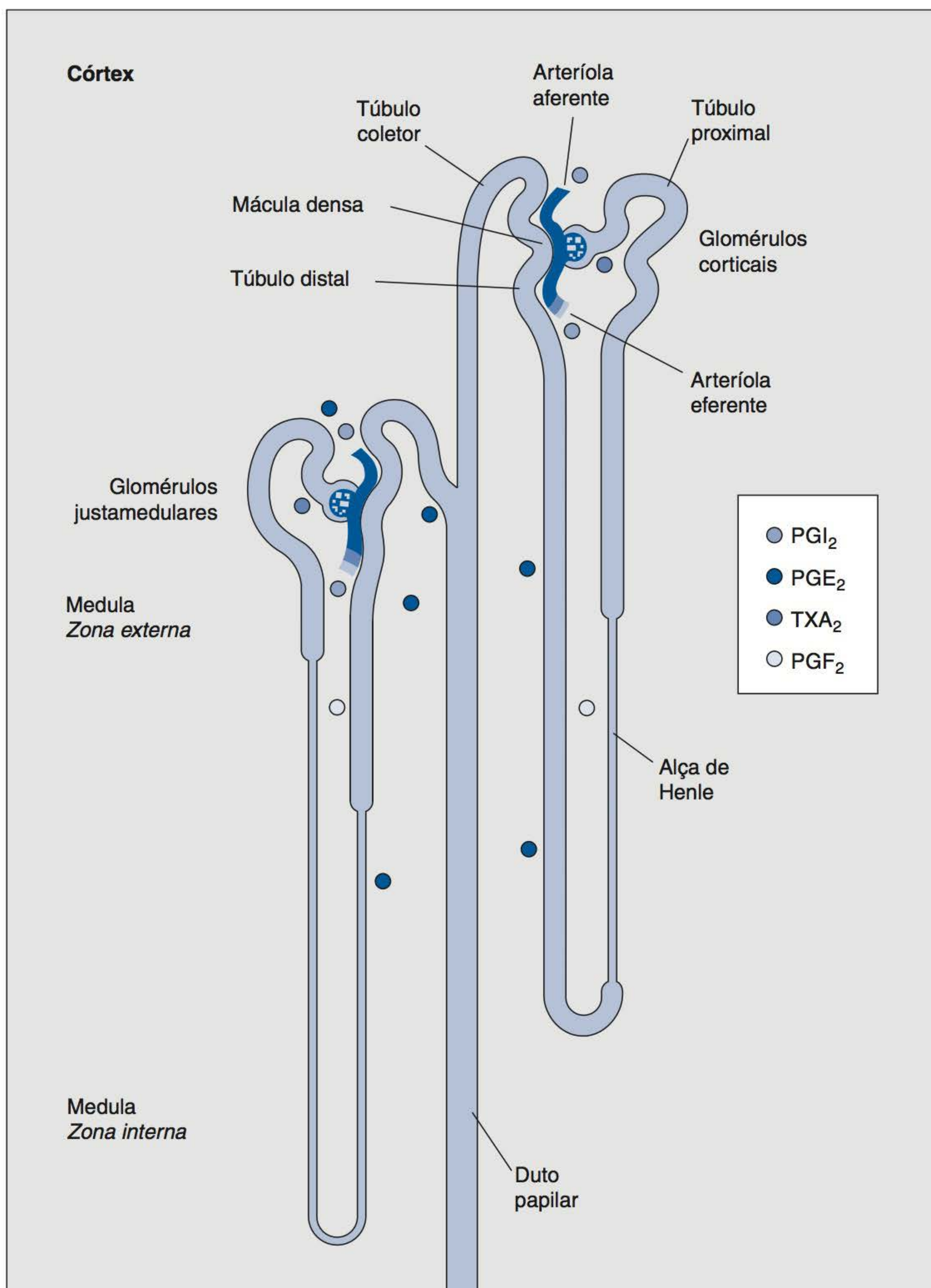
B. Papel das prostaglandinas na fisiologia renal

A síntese das PG é de importância mínima nos rins dos indivíduos saudáveis com estado de volume normal. As PG em si não constituem um regulador primário da função renal. Na verdade, os eicosanoides modulam localmente os efeitos dos hormônios vasoconstritores tanto sistêmicos quanto produzidos localmente. Diversas PG são sintetizadas em locais anatómicos distintos do rim, incluindo a PGI₂, PGE₂, tromboxano A₂ (TXA₂) e PGF_{2α} (Fig. 15.2). A PGI₂ e PGE₂ representam os mediadores predominantes da atividade fisiológica no rim. Do ponto de vista funcional, a PGI₂ e PGE₂ induzem à vasodilatação nas artérias interlobulares, arteríolas aferentes e eferentes, bem como glomérulos.

Na alça de Henle e néfron distal, a PGE₂ diminui o transporte celular de cloreto de sódio nas células do ramo ascendente espesso e células do duto coletor, respectivamente. O aumento da excreção renal de sódio e diminuição da tonicidade medular constituem o resultado direto da ação da PGE₂ nestes segmentos do néfron. A PGE₂ e PGI₂ também estimulam a secreção de renina no aparelho justaglomerular, levando finalmente a um aumento da síntese da angiotensina II e aldosterona, com o consequente aumento na retenção de sódio e excreção de potássio no néfron distal. Por fim, a PGE₂ e PGI₂ também inibem a síntese do AMP cíclico e opõem-se à ação do hormônio antidiurético (ADH), facilitando a excreção de água.

C. Fatores de risco para a insuficiência renal aguda associada ao uso de anti-inflamatórios não esteroides

Como a produção basal de PG se apresenta baixa nos indivíduos saudáveis, o risco de IRA associada ao uso de AINE é insig-

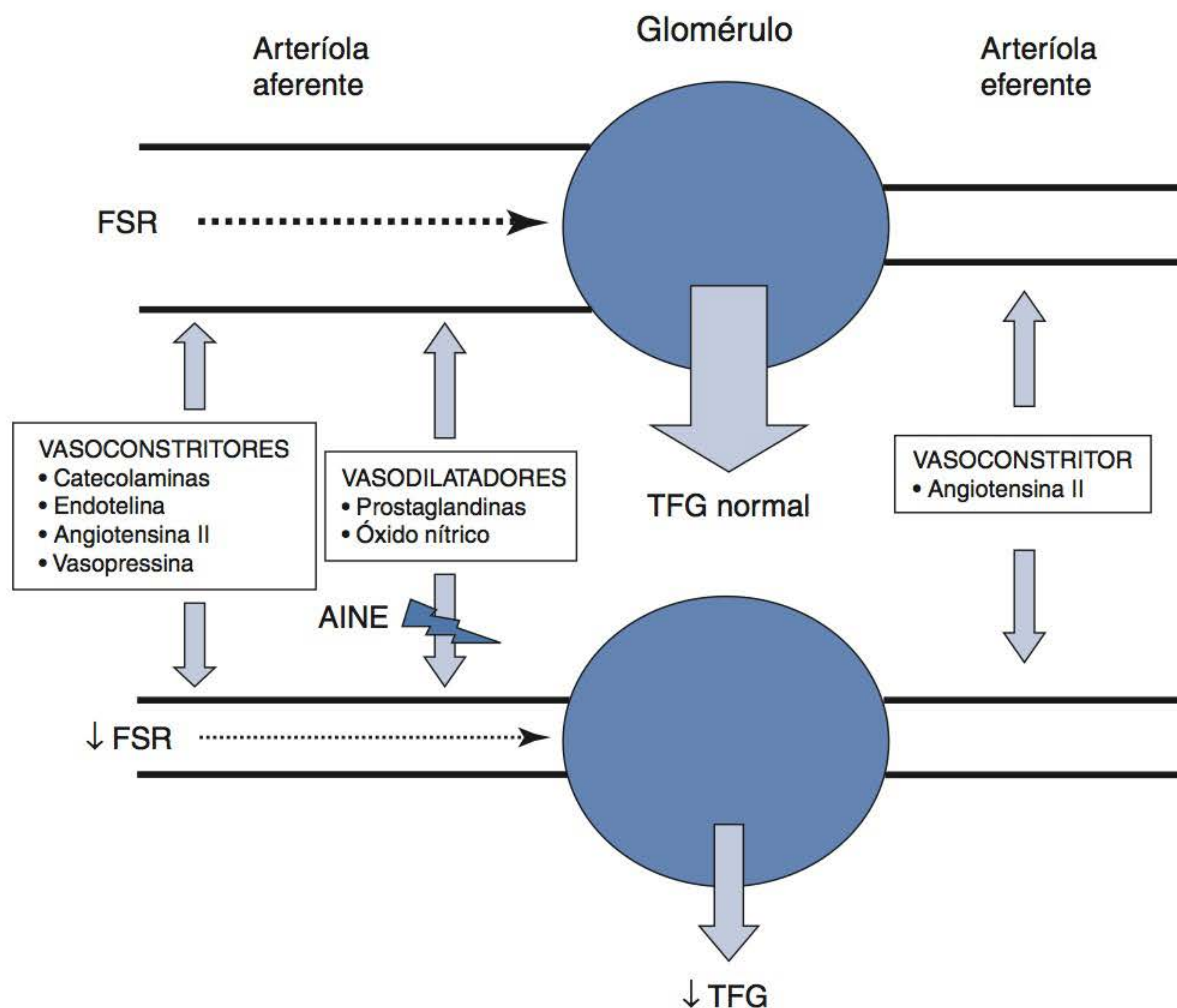


▲ **Fig. 15.2** Localizações anatômicas da síntese das prostaglandinas (PG) no rim e seus locais de ação. TXA₂, tromboxano A₂. (Reproduzida, com autorização, de Perazella MA: COX-2 inhibitors and the kidney. Hosp Pract 2001;36:43.)

nificante. Entretanto, existem fatores de risco (Quadro 15.3) que tornam o rim dependente das PG, de modo que esses pacientes correrão risco de desenvolver IRA se forem usar AINE. As PG desempenham o seu principal papel na preservação da função renal quando surgem estados patológicos que comprometem os processos renais fisiológicos. O desenvolvimento de uma depleção de volume intravascular “verdadeiro”, como a observada com vômitos, diarreia e terapia diurética, estimula a síntese das PG para otimizar o fluxo sanguíneo renal. Reduções “efetivas” do fluxo sanguíneo renal, como as que ocorrem na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cirrose e síndrome nefrótica, também estimulam a produção compensatória de PG. A PGI_2 e PGE_2 antagonizam os efeitos locais da angiotensina II, endotelina, vasopressina e catecolaminas circulantes, que normalmente mantêm a pressão arterial sistêmica à custa da circulação renal. Especificamente, esses eicosanóides preservam a taxa de filtração glomerular (TFG) ao antagonizar a vasoconstrição arteriolar, bem como atenuar a contração mesangial e dos podócitos induzida por estes vasopressores endógenos. Pode ocorrer significativa redução da TFG após a administração de AINE a paciente com qualquer um dos referidos estados morbidos subjacentes (Fig. 15.3).

Quadro 15.3 Fatores de risco para a insuficiência renal aguda associada ao uso de AINE

Depleção do volume intravascular “verdadeiro”
Vômitos
Diarreia
Diurético
Depleção do volume intravascular “efetivo”
Insuficiência cardíaca congestiva
Cirrose
Síndrome nefrótica
Doença renal
Insuficiência renal aguda
Doença renal crônica
Medicações
Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores dos receptores de angiotensina
Idade avançada



▲ **Fig. 15.3** As prostaglandinas renais mantêm o FSR e TFG ao equilibrar os efeitos vasoconstritores de vários fatores endógenos durante a depleção de volume “verdadeiro” ou “efetivo”. Os AINE reduzem a produção de prostaglandinas, fazendo a balança pender a favor da vasoconstrição, com a consequente redução do FSR e TFG, manifestando-se, clinicamente, na forma de insuficiência renal aguda. AINE, anti-inflamatórios não esteroides; FSR, fluxo sanguíneo renal; TFG, taxa de filtração glomerular.

A produção de PG também se mostra aumentada na DRC. A suprarregulação da síntese das PG na DRC é induzida por mecanismos intrarrenais ativados para aumentar a perfusão dos néfrons remanescentes. Em consequência, o comprometimento da produção de PG com AINE está associado a uma redução aguda do fluxo sanguíneo renal e TFG. Certas medicações — como os fármacos que antagonizam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) — aumentam o risco de IRA quando se administra um AINE. Trata-se tipicamente de um problema em pacientes com depleção do volume intravascular verdadeira ou efetiva, ou com DRC subjacente. Na ausência de doença renal subjacente, a IRA raramente se desenvolve quando estes pacientes são euvolêmicos. Por fim, os indivíduos idosos correm risco de IRA devido à DRC não reconhecida, à depleção do volume intravascular e hipoalbuminemia (que aumenta os níveis de AINE livre na circulação).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na ausência de IRA grave, os pacientes com azotemia pré-renal associada ao uso de AINE são, em sua maioria, assintomáticos. O fator de risco subjacente que predispõe o paciente à IRA frequentemente determina a apresentação clínica. Por exemplo, os pacientes com depleção de volume intravascular “verdadeiro” irão exibir manifestações urêmicas, como anorexia, náuseas, vômitos, fraqueza, fadiga, incapacidade de concentração e, possivelmente, dispepsia GI (devido à gastropatia induzida por AINE). Esses pacientes não são hipertensos nem apresentam edema. Em contrapartida, os pacientes com depleção de volume intravascular “efetivo”, como ICC, cirrose ou síndrome nefrótica, irão manifestar sobrecarga de volume, o que, no paciente ICC, pode se manifestar na forma de estertores pulmonares, turgência jugular e galope cardíaco de B3 devido a edema pulmonar, bem como edema depressível periférico. No paciente com cirrose, podem ocorrer aumento da circunferência abdominal devido à ascite e agravamento do edema periférico. Podem-se verificar maior edema periférico e anasarca no paciente com síndrome nefrótica. Os pacientes com ICC e nefrose costumam ser hipertensos, e o paciente com cirrose não desenvolve aumento da pressão arterial. Os pacientes com hipertensão subjacente, especialmente quando recebem tratamento com agentes anti-hipertensivos, frequentemente irão manifestar uma desestabilização da pressão arterial com o agravamento da hipertensão. O paciente com DRC desenvolve uremia aguda, hipertensão grave, maior edema periférico e ICC. Podem ocorrer fraqueza muscular e arritmias cardíacas (devido à hiperpotassemia) em pacientes com DRC em uso de AINE. Além disso, os pacientes tratados com medicações que comprometem a homeostasia do potássio (inibidores da ECA, BRA, espironolactona, eplerenona, inibidores da calcineurina e heparina) também podem desenvolver tais efeitos adversos quando se acrescenta um AINE a seu esquema. O paciente idoso pode apresentar qualquer um destes sinais e sintomas clínicos.

B. Achados laboratoriais

A IRA associada ao uso de AINE é hemodinâmica, por conseguinte os parâmetros laboratoriais tipicamente refletem um estado “pré-renal”. Os exames de sangue e urina confirmam esse quadro. Tanto a ureia sanguínea quanto a concentração sérica de Cr ficam elevadas, entretanto a concentração de ureia aumenta mais que a concentração sérica de Cr. Em geral, a razão ureia/Cr é superior a 40, embora esse valor não seja observado em todos os pacientes. Não raramente, pode-se verificar vários distúrbios eletrolíticos, tais como hiponatremia ($[Na^+]$ sérico < 135 mEq/ℓ), devido ao comprometimento da excreção renal de água, e hiperpotassemia ($[K^+]$ sérico $> 5,5$ mEq/ℓ) com ou sem acidose metabólica hiperclorêmica. O hipoaldosteronismo hiporreninêmico induzido por AINE está na base da hiperpotassemia e acidose metabólica sem hiato aniônico. É importante ressaltar que esses distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico podem desenvolver-se mesmo com IRA mínima, visto que são causados pelos efeitos diretos dos AINE sobre vários segmentos tubulares do néfron.

O exame de urina também aponta para um estado pré-renal da IRA. A densidade da urina é tipicamente superior a 1,015. O $[Na^+]$ urinário costuma ser inferior a 10 a 20 mEq/ℓ. O cálculo da excreção fracionada de sódio ($FE_{Na^+} = [Na^+ \text{ urinário} \times Cr \text{ sérica}] \div [Na^+ \text{ sérico} \times Cr \text{ urinária}]$) revela um valor inferior a 1,0% (Quadro 15.4), o que se diferencia de um valor superior a 3,0%, que caracteriza a necrose tubular aguda (NTA). Raramente, a densidade e a FE_{Na^+} podem sugerir NTA (densidade $\leq 1,015$, $FE_{Na^+} > 3,0\%$) em pacientes com IRA associada ao uso de AINE, o que representa uma situação em que houve o desenvolvimento de algum nível de NTA isquêmica, provavelmente devido à hipotensão e hipoperfusão renal grave. A hiperpotassemia pode ser avaliada pelo cálculo do gradiente de potássio transtubular (TTKG), efetuado da seguinte maneira: $TTKG = [K^+ \text{ urinário} \div (\text{osmolalidade urinária/osmolalidade sérica})] \div K^+ \text{ sérico}$. Um TTKG de < 6 no contexto da hiperpotassemia reflete o comprometimento da excreção renal de potássio devido ao hipoaldosteronismo, sendo compatível com um diagnóstico de nefrotoxicidade dos AINE.

Quadro 15.4 Achados urinários observados na insuficiência renal aguda e necrose tubular aguda associadas ao uso de AINE

Densidade	$[Na^+]$ urinário	FE_{Na^+}	Sedimento
AINE $> 1,020$	< 10 a 20 mEq/ℓ	$< 1,0\%$	Benigno, acelular e cilindros hialinos
NTA $\pm 1,015$	> 20 mEq/ℓ	$> 3,0\%$	Células do ETR, cilindros das células do ETR e cilindros granulosos
NIA $\pm 1,015$	> 20 mEq/ℓ	$> 3,0\%$	Leucócitos, hemácias, raros eosinófilos e cilindros leucocitários

AINE, anti-inflamatório não esteroide; NTA, necrose tubular aguda; NIA, nefrite intersticial aguda; ETR, epitélio tubular renal.

O exame microscópico da urina dos pacientes com IRA associada ao uso de AINE geralmente revela um sedimento benigno, sem elementos celulares e, por vezes, com alguns cilindros hialinos — achados compatíveis com a azotemia pré-renal que se desenvolve nesse contexto. Raramente, podem-se verificar algumas células epiteliais tubulares renais (ETR), cilindros de células ETR e cilindros granulosos, se também houve o desenvolvimento de lesão tubular isquêmica. É incomum observar hemácias, leucócitos ou cilindros contendo estes elementos celulares, a não ser que outra doença renal coexista. Sua presença sugere a superposição de nefrotoxicidade dos AINE sobre outro processo renal, como nefrite intersticial aguda (NIA).

Os exames de imagem apresentam-se normais na ausência de outro processo mórbido concomitante nos rins. A ultrassonografia renal revela rins de tamanho normal com ecotextura normal e ausência de sinais de hidronefrose. A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) também são normais na IRA pura associada ao uso de AINE. Uma cintigrafia de perfusão renal com inibidor da ECA deve revelar uma diminuição na captação bilateral do marcador pelos rins, em concordância com a azotemia pré-renal.

► Diagnóstico diferencial

A IRA que se desenvolve no contexto do tratamento com AINE precisa ser diferenciada de outros estados pré-renais, bem como de vários processos renais intrínsecos, como NTA e NIA. A exemplo de outras causas de IRA, a uropatia obstrutiva também deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Como a depleção tanto do volume intravascular “verdadeiro” quanto do “efetivo” provoca IRA pré-renal, constituindo um fator de risco para a IRA associada ao uso de AINE, é muito difícil atribuir a lesão renal a uma dessas duas formas, o que se deve ao fato de que a adição de um AINE pode agravar potencialmente a ICC subjacente e cirrose, de modo que aparecem como estados mórbidos inadequadamente compensados. Qualquer que seja o caso, a interrupção do fármaco e instituição de tratamento direcionado à doença clínica subjacente são necessárias. Pode-se verificar NTA isquêmica devido ao problema clínico subjacente (hipotensão, sepse), bem como pelo efeito dos AINE sobre a hemodinâmica renal, agravando ainda mais a perfusão renal e TFG neste contexto. Os achados no exame de urina diferenciam a IRA associada ao uso de AINE da NTA, visto que esta última se caracteriza por uma densidade $\leq 1,015$, $[\text{Na}^+]$ urinário $> 20 \text{ mEq/l}$, $\text{Fe}_{\text{Na}^+} > 3\%$ e sedimento urinário com células ETR, cilindros celulares ETR e cilindros granulosos.

A IRA devido à NIA também pode desenvolver-se em consequência do uso de AINE. Os pacientes que não se recuperam em vários dias após a interrupção do AINE devem ser avaliados para NIA. Embora nem sempre seja o caso, a NIA está habitualmente associada à eosinofilia, proteinúria tubular ($< 1 \text{ g/dia}$), piúria (\pm eosinofilúria) e hematúria (Quadro 15.4). Entretanto, a NIA devido ao uso de AINE frequentemente carece dos achados clássicos de NIA e pode apresentar um sedimento urinário benigno. Por fim, a IRA em decorrência de obstrução parcial do trato urinário pode ser confundida com a IRA associada ao uso de AINE, visto que o sedimento urinário também pode ser ines-

pecífico. Entretanto, a densidade da urina e os eletrólitos mais frequentemente refletem a lesão tubular, assemelhando-se aos observados na NTA.

► Complicações

Assim como se dá com qualquer outra substância capaz de induzir à IRA, podem ocorrer complicações relacionadas com a uremia, metabolismo e volume intravascular. A IRA grave pode estar associada a vários problemas relacionados com a uremia, que incluem disfunção do sistema nervoso central (confusão, agitação e convulsões), sangramento em consequência de disfunção plaquetária, aumento do risco de infecção, desnutrição devido a estado catabólico e inflamação de superfícies serosas (pericardite e pleurite). Podem-se verificar hiponatremia, hiperpotassemia e acidose metabólica como resultado da IRA ou dos efeitos diretos dos AINE. A hiperpotassemia pode ser mais grave do que o esperado para o nível de disfunção renal devido ao estado de hipoaldosteronismo hiporreninêmico promovido pelos AINE. A sobrecarga de volume com edema pulmonar e edema periférico pode complicar a nefrotoxicidade associada ao uso de AINE em pacientes cardíacos. Nos pacientes cirróticos, a precipitação da síndrome hepatorenal constitui uma complicação potencialmente devastadora do tratamento com AINE. Além disso, pode surgir resistência aos diuréticos em pacientes com ICC e síndrome nefrótica. Recentemente, foi observado maior risco de eventos cardiovasculares adversos com o uso de AINE tanto seletivos quanto não seletivos.

► Tratamento

A base do tratamento consiste na interrupção dos AINE. Outras medidas consistem na correção do processo subjacente que predispõe à nefrotoxicidade. Em alguns casos, a solução fisiológica intravenosa produz uma rápida restauração da volemia e facilita a recuperação renal em pacientes com depleção do volume intravascular. Diuréticos intravenosos em altas doses, algumas vezes em combinação, podem ser necessários para pacientes cardíacos com IRA complicada por ICC, bem como para pacientes nefróticos com edema grave e anasarca. A hiperpotassemia potencialmente fatal exige a administração de gliconato de cálcio intravenoso (que estabiliza o tecido cardíaco), insulina mais glicose intravenosa, altas doses de β_2 -agonistas nebulizados a fim de deslocar o K^+ para dentro das células, e terapia diurética para intensificar a excreção renal em pacientes que mantêm uma função renal razoável. É raro que a acidose metabólica seja grave o suficiente para exigir a administração de bicarbonato de sódio. A IRA grave complicada por uremia avançada ou outras complicações potencialmente fatais (edema pulmonar, distúrbios metabólicos), que não se recupera em poucos dias após a interrupção do tratamento com AINE, exige terapia renal substitutiva.

► Prognóstico

Felizmente, a interrupção do AINE está frequentemente associada à recuperação da função renal. Em geral, a função renal retorna a seu nível basal em 2 a 5 dias, todavia a recuperação

pode ser tardia em pacientes com doença cardíaca descompensada, cirrose e DRC subjacente. É extremamente incomum o paciente não recuperar a função renal. Os casos de não recuperação devem levar a uma avaliação de outras causas da IRA, como NTA, NIA e uropatia obstrutiva.

Bouvy ML *et al.*: Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalizations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Safety* 2003;26(13):983. [PMID: 1458372]

Eras J, Perazella MA: NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci* 2001;321:181. [PMID: 11269794]

Gambaro G, Perazella MA: Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643. [PMID:12755960]

Huerta C *et al.*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):531. [PMID: 15754275]

Perazella MA, Tray K: Selective COX-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001;111:64. [PMID:11448662]

Perazella MA: Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000;109:307. [PMID:10996582]

Sturmer T *et al.*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:161. [PMID:11224688]

16

Uropatia obstrutiva

Beckie Michael, DO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A obstrução do trato urinário, que não é um problema incomum, pode ocorrer em qualquer idade.
- ▶ Pode ser aguda ou crônica, parcial ou completa, com comprometimento renal unilateral ou bilateral.
- ▶ O diagnóstico de uropatia obstrutiva requer habitualmente a presença de hidronefrose (dilatação da pelve renal e dos cálices), hidroureter e/ou distensão da bexiga.

▶ Considerações gerais

Os pacientes que se apresentam com doença renal aguda ou crônica inexplicada, com ou sem sintomas obstrutivos, devem ser avaliados quanto à possibilidade de uropatia obstrutiva. A obstrução crônica pode resultar em doença tubulointersticial crônica. A obstrução do colo vesical é comum em homens idosos devido à hipertrofia ou carcinoma de próstata. A retenção urinária pode ser observada em ambos os sexos no pós-operatório e como complicação de infecção do trato urinário.

▶ Prevenção

Os pacientes que se queixam de disfunção miccional, incluindo hesitação, diminuição da força do jato, interrupção do jato ou gotejamento pós-miccional, devem ser avaliados quanto à retenção urinária. Em geral, estes sintomas são causados por doença prostática, estenose uretral ou bexiga neurogênica. Com frequência, podem-se utilizar medicações para tratar muitos dos referidos sintomas e evitar complicações. Os pacientes com espasticidade vesical podem beneficiar-se dos agentes anticolinérgicos, como oxibutinina e brometo de propantelina. Os pacientes com problemas da saída vesical podem ser tratados com α -antagonistas, que atuam através do relaxamento do músculo liso do colo vesical e da próstata. Os pacientes com atonia vesical pronunciada podem necessitar de cateterização intermitente.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com obstrução de um rim solitário ou obstrução bilateral apresentam insuficiência renal oligoanúrica aguda. A obstrução incompleta pode resultar em débito urinário flutuante. A dor está relacionada com a localização, duração e gravidade da obstrução. A obstrução aguda pode resultar em dor intensa devido à distensão do sistema coletor ou cápsula renal. A cólica renal devida a cálculos é frequentemente súbita e intensa, com dor começando no dorso e irradiando-se para a virilha ipsolateral, podendo ser acompanhada de náuseas e vômitos. Os pacientes com cólica renal preferem estar se movimentando em comparação com aqueles com peritonite, cuja dor é agravada pelo movimento.

Uma bexiga distendida ao exame físico ou massa no flanco sugerem obstrução. Pode-se observar hipertensão na uropatia obstrutiva devido à expansão de volume e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

B. Achados laboratoriais

O Quadro 16.1 fornece uma lista das anormalidades laboratoriais comuns na uropatia obstrutiva. Os rins perdem a sua capacidade de concentrar a urina precocemente na obstrução, tornando-se, mais tarde, também incapazes de concentrar ou diluir a urina (isostenúria). Os defeitos na acidificação urinária distal resultam em acidose metabólica hiperclorêmica (acidose tubular renal distal), o que pode ser acompanhada de hipopotassemia. Os pacientes apresentam insuficiência renal se houver obstrução bilateral ou obstrução de um rim solitário funcionante. Com frequência, a razão entre ureia e creatinina sérica é superior a 20:1 devido à maior reabsorção de ureia através do sistema coletor. Os pacientes com obstrução parcial podem apresentar diabetes insípido nefrogênico (resistência ao hormônio antidiurético) e desenvolver hipernatremia; podem exibir policitemia em decorrência da produção excessiva de eritropoietina ou serem anêmicos com comprometimento renal mais avançado. A estase da urina pode resultar em infecção

Quadro 16.1 Achados laboratoriais comuns na uropatia obstrutiva

Creatinina (Cr) sérica elevada
Ureia elevada
Razão ureia:Cr >20:1
Acidose metabólica com hiato aniônico normal (acidose tubular renal distal)
Potássio normal ou hiperpotassemia
Hematuria e/ou piúria

do trato urinário por bactérias que desdobram a ureia, como *Proteus* e *Staphylococcus*, resultando em pH da urina alcalino, e estando associado a cálculos de estruvita (magnésio, amônio e fosfato).

C. Exames de imagem

1. Radiografia de abdome — Mostra-se útil à identificação de cálculos radiopacos, entretanto é frequentemente omitida como parte da avaliação da uropatia obstrutiva, visto que a tomografia computadorizada (TC) helicoidal sem contraste costuma ser realizada como parte da avaliação inicial.

2. Ultrassonografia — Tem sensibilidade e especificidade de 90% para a detecção de hidronefrose. Pode fornecer um resultado falso negativo na obstrução em fases iniciais, depleção de volume, ou se os ureteres estiverem encarcerados devido a processo retroperitoneal. A ultrassonografia da bexiga revela espessamento da parede vesical com trabeculações na obstrução crônica do colo vesical. Pode-se realizar, também, um Doppler dúplex. Observa-se alto índice resistivo devido à maior resistência vascular na obstrução.

3. Tomografia computadorizada helicoidal — A TC helicoidal (não contrastada) tornou-se o exame radiográfico de escolha para avaliar o paciente com nefrolitíase. Trata-se de procedimento muito rápido, de alta sensibilidade para a detecção de cálculos renais e ureterais.

4. Urografia por ressonância magnética (URM) — Está disponível em alguns centros, podendo ser realizada sem o uso de meios de contraste. Embora a URM ponderada em T₂ possa estabelecer a gravidade e localização da obstrução, a sua sensibilidade é de apenas 70% para a detecção de cálculos. Tal fato, somado a seu elevado custo, provavelmente limita a utilização da URM.

5. Renografia com radioisótopo — Pode ser usada, com administração de furosema, para diferenciar a obstrução mecânica da funcional.

6. Urografia excretora (UGE) — Deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal devido ao risco de lesão renal aguda induzida por meio de contraste radiológico. Pode ser utilizada em pacientes nos quais a ultrassonografia ou TC helicoidal não contrastada foram incapazes de definir a exata localização da obstrução, sendo também útil para o diagnóstico de necrose papilar. Entretanto, o uso da UGE foi substituído, em grande parte, pela

TC contrastada, que demonstrou ser mais sensível do que a UGE no estabelecimento da causa da obstrução.

D. Exames especiais

A documentação de urina residual pós-miccional por cateterismo ou ultrassonografia da bexiga constitui parte integrante da avaliação inicial de paciente com suspeita de uropatia obstrutiva. Os pacientes também podem necessitar de exames retal e/ou pélvico para determinar massa (cérvice, reto e próstata), bem como o tamanho da próstata. A cistoscopia com ureterografia retrógrada e nefrostomia percutânea com ureteropielografia anterógrada são procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados para determinar o local da obstrução e potencialmente aliviá-la.

▶ Diagnóstico diferencial

Conforme assinalado anteriormente, a uropatia obstrutiva deve ser incluída no diagnóstico diferencial da insuficiência renal aguda ou da crônica. O Quadro 16.2 fornece uma lista das causas comuns da uropatia obstrutiva de acordo com a sua localização. Nos homens, a obstrução do colo vesical devido à doença da próstata ou estenose uretral constitui a causa mais comum da obstrução do trato inferior, sendo facilmente diagnosticada pela avaliação da urina residual pós-miccional (por cateter ou ultrassonografia). Nas mulheres, o câncer cervical, prolapso uterino e gravidez representam causas comuns da uropatia obstrutiva. Com frequência, os cálculos causam obstrução unilateral do trato superior. O fluxo de urina é habitualmente obstruído devido a cálculos em um dos três locais seguintes: junção ureteropélvica, região onde o ureter cruza os vasos ilíacos e junção ureterovesical. Com frequência, a ultrassonografia revela hidroureter e/ou hidronefrose. Ocorre necrose papilar quando

Quadro 16.2 Etiologias da uropatia obstrutiva**Obstrução do trato superior****Intrínseca**

Cálculo
Necrose papilar
Coágulo sanguíneo
Carcinoma de células transicionais
Valva/pólipo

Extrínseca

Fibrose retroperitoneal
Aneurisma aórtico
Neoplasias malignas retroperitoneal ou pélvica
Massas no útero/ovário
Endometriose

Outras

Ligadura do ureter

Obstrução do trato inferior

Estenose uretral
Doença prostática (benigna ou maligna)
Cânceres de bexiga, cervical e de cólon
Cálculos vesicais
Coágulo sanguíneo
Bexiga neurogênica

há o desprendimento das papilas renais em decorrência de isquemia ou toxinas. Esta situação pode ser complicada por obstrução ureteral. Tais pacientes frequentemente apresentam hematúria macro ou microscópica.

Os processos patológicos no espaço retroperitoneal (lesão por radiação, traumatismo, infecção, doenças granulomatosas e fibrose) podem causar obstrução ureteral. A fibrose retroperitoneal pode resultar em uropatia obstrutiva sem qualquer evidência de obstrução na ultrassonografia. A fibrose retroperitoneal é um processo insidioso que surge em decorrência de processo inflamatório local ou sistêmico. A UGE revela a compressão externa dos ureteres.

Em certas ocasiões, pode-se verificar a dilatação do trato urinário sem obstrução. Um exemplo clássico é a gravidez, em que ocorre uma diminuição do peristaltismo dos ureteres mediada pela progesterona e hidroureter, acometendo mais comumente o sistema coletor direito. São outros exemplos a dilatação da pelve extrarrenal e hidroureter devido ao refluxo vesicoureteral.

► Complicações

A obstrução resulta em diminuição do fluxo sanguíneo renal, redução da taxa de filtração glomerular e comprometimento da função tubular. Há algumas controvérsias quanto à duração da obstrução completa e sobre quando a sua correção resulta em recuperação renal substancial. A obstrução completa por mais de 1 semana tende a resultar em alguma lesão renal permanente. A obstrução completa por mais de 8 a 12 semanas tem pouca probabilidade de resultar em alguma recuperação renal. A obstrução pode ser complicada por infecção do trato urinário, exigindo alívio emergencial da obstrução.

Pode ocorrer diurese pós-obstrutiva após o alívio da obstrução, e o grande volume de débito urinário após o alívio da obstrução pode resultar em depleção de volume e de eletrólitos (potássio, sódio e magnésio). O débito urinário deve ser medido a cada hora. São necessários líquidos intravenosos (LIV) se o paciente tiver evidências de depleção de volume (hipotensão ortostática e taquicardia), for incapaz de manter uma ingestão oral adequada ou apresentar um débito urinário superior

a 200 mL/h. Os eletrólitos urinários e séricos podem ser determinados a cada 6 h, a fim de estabelecer a composição dos LIV, porém uma solução salina com KCl e bicarbonato de sódio, se necessário, é frequentemente mais apropriada. O débito urinário deve ser repostado com 0,5 mL de LIV/mL de débito urinário, a não ser que o paciente tenha depleção de volume, o que evita a diurese contínua devido à administração de LIV.

► Tratamento

A obstrução deve ser aliviada, quando indicado, pela sua localização. A uropatia obstrutiva complicada por insuficiência renal aguda e hiperpotassemia exige intervenção de emergência. A obstrução da saída vesical pode ser aliviada com sonda uretral ou suprapúbica. A obstrução ureteral pode ser aliviada através de cistoscopia com ureterosopia retrógrada e colocação de *stent*, ou com nefrostomia percutânea. Os cálculos com menos de 5 a 6 mm habitualmente são eliminados de modo espontâneo, podendo ser simplesmente acompanhados. Estes pacientes devem ser tratados com maiores quantidades de líquido e analgésicos. Os cálculos com mais de 7 mm têm pouca probabilidade de serem eliminados espontaneamente. Os cálculos na parte distal do ureter podem ser tratados por extração ureteroscópica. Pode-se efetuar, também, a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO).

Alguns pacientes podem requerer cateterização intermitente ou sonda de Foley de demora de uso crônico. Deve-se usar uma técnica cuidadosa para evitar a infecção do trato urinário com a instrumentação vesical. Se possível, instituir um tratamento definitivo para limitar o uso de cateteres.

Abo El-Ghar ME *et al.*: Contrast enhanced spiral computerized tomography in patients with chronic obstructive uropathy and normal serum creatinine: a single session for anatomical and functional assessment. J Urol 2004;172:985.

Grotegut CA: Ureteral obstruction in pregnancy. N Engl J Med 2004;351:pe14.

Shokeir AA *et al.*: Diagnosis of ureteral obstruction in patients with compromised renal function: the role of noninvasive imaging modalities J Urol 2004;171:2303.

Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica

Gregorio T. Obrador, MD, MPH

17



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Nível sérico anormalmente elevado de creatinina por 3 meses ou mais.
- ▶ Taxa de filtração glomerular (TFG) calculada ≤ 60 mL/min/1,73 m² durante 3 meses ou mais.
- ▶ Manifestações clínicas da síndrome urêmica em pacientes com insuficiência renal avançada.

▶ Considerações gerais

A National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) definiu a doença renal crônica (DRC) como (1) lesão renal por 3 meses ou mais, definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins com ou sem aumento da TFG, manifestada por anormalidades patológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo anormalidades na composição do sangue ou da urina ou em exames de imagem; ou (2) TFG ≤ 60 mL/min/1,73 m² durante 3 meses ou mais, com ou sem marcadores de lesão renal. A NKF-K/DOQI recomenda o uso da equação derivada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), para estimar a TFG a partir da creatinina sérica (TFGe), tendo proposto uma classificação da DRC com base no valor da TFGe (Quadro 17.1).

A DRC com menor TFG (estágios 2 a 5 na classificação da NKF-K/DOQI), também conhecida como insuficiência renal crônica na literatura anterior à classificação da NKF-K/DOQI, é uma síndrome clínica que resulta do declínio progressivo da TFG, tipicamente no transcorrer de vários meses a anos, causada pela destruição irreversível dos néfrons independentemente da causa. No estágio 2, a única manifestação da DRC pode consistir em redução persistente da TFGe. À medida que a TFG continua declinando (estágios 3 e 4), outras anormalidades laboratoriais começam a aparecer. A síndrome urêmica refere-se a uma constelação de sinais e sintomas que ocorre em pacientes com insuficiência renal avançada (TFG < 10 a 15 mL/min/1,73 m²) e que reflete uma disfunção orgânica generali-

zada (estágio 5). Nesse estágio, a terapia renal substitutiva com diálise ou transplante torna-se necessária para sustentar a vida do paciente. A doença renal terminal (DRT) é um termo administrativo baseado nas condições de cobertura da assistência médica nos EUA pelo programa Medicare ESRD (do inglês End-Stage Renal Disease) para os pacientes tratados com diálise e/ou transplante.

Foi estimado que 8,3 milhões de norte-americanos apresentam uma TFGe ≤ 60 mL/min/1,73 m². Além disso, somente em 2002, 100.359 pacientes começaram a terapia renal substitutiva e 431.284 estavam recebendo tratamento ativo nos EUA. A prevalência e as taxas de incidência da DRT tratada foram de 1.435 e 333 casos por milhão, respectivamente. O diabetes melito constitui a causa mais comum da DRT, sendo responsável por quase 45% dos casos. A hipertensão sistêmica é a segunda causa principal e, juntamente com o diabetes, responde por mais de dois terços dos casos de DRT. Os afro-americanos são mais suscetíveis à DRT secundária ao diabetes ou hipertensão.

▶ Patogenia

A perda progressiva de néfrons e da TFG associada à DRC progressiva leva (1) a anormalidades no balanço hidroeletrolítico e pH, (2) acúmulo de produtos de degradação normalmente excretados pelos rins, bem como (3) anormalidades na produção e metabolismo de certos hormônios (eritropoietina e vitamina D ativa). Felizmente, à medida que a TFG declina, vários mecanismos compensatórios são ativados, dos quais o mais importante é a hiperfiltração glomerular nos néfrons funcionantes remanescentes. Em virtude desse mecanismo compensatório, o paciente pode se mostrar totalmente assintomático, apesar de ter perdido 70% da função renal. Entretanto, a hiperfiltração glomerular está associada à glomerulosclerose nos néfrons funcionantes remanescentes, contribuindo para uma perda adicional de néfrons. Outros fatores que contribuem para a perda de néfrons são: (1) a atividade contínua da causa primária da DRC, (2) proteinúria, (3) lesões tubulointersticiais, (4) hiperlipidemia e (5) agressões renais superpostas agudas (nefropatia por meios de contraste, toxicidade dos aminoglicosídeos etc.).

Quadro 17.1 Classificação da doença renal crônica e recomendações para o seu tratamento¹

Estágio	Descrição	TFG (ml/min/1,73 m ²)	Tratamento
	Com maior risco	> 90 (fatores de risco de DRC)	Rastreamento para a redução do risco de DRC
1	Lesão renal com TFG normal ou ↑	> 90	Diagnóstico e tratamento de DCV, redução do risco
2	↓ Leve da TFG	60 a 89	Estimativa da progressão
3	↓ Moderada da TFG	30 a 59	Avaliação e tratamento das complicações
4	↓ Grave da TFG	15 a 29	Preparação para a terapia renal substitutiva
5	Insuficiência renal	< 15 ou diálise	Reposição, se houver uremia

¹Recomendações da National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI). TFG, taxa de filtração glomerular; DRC, doença renal crônica; DCV, doença cardiovascular. Reproduzido, com autorização, de AM J Kid Dis. 2002;39(Suppl.):S46.

► Prevenção

O controle agressivo da glicose e pressão arterial em pacientes diabéticos e/ou hipertensos diminui o risco de DRC. O rastreamento de indivíduos com alto risco de DRC — particularmente os com diabetes, hipertensão ou história familiar de diabetes, hipertensão ou doença renal — possibilita a detecção precoce e implementação de intervenções que evitem ou retardem a evolução da DRC. Os exames de rastreamento apropriados incluem o exame de urina, a primeira amostra de urina pela manhã ou uma amostra aleatória de urina para a determinação da razão entre albumina ou proteína e creatinina, nível sérico de creatinina para a estimativa da TFG, usando uma equação de previsão aceita e medida da pressão arterial.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes são habitualmente assintomáticos até que a insuficiência renal esteja avançada. Quando a TFG cai para aproximadamente 10 a 15 ml/min, começam a aparecer sintomas inespecíficos, como mal-estar, fraqueza, insônia, incapacidade de concentração, náuseas e vômitos. Por fim, outros sinais e sintomas, que refletem uma disfunção orgânica generalizada, surgem como parte da síndrome urêmica (Quadro 17.2).

1. Manifestações cutâneas — A pele frequentemente se mostra pálida (devido à anemia) e hiperpigmentada [pela

Quadro 17.2 Manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome urêmica

Sistema	Manifestações clínicas
Cutâneo	Palidez e hiperpigmentação Equimose e hematoma Prurido Necrose cutânea (calcifilaxia) Lesões bolhosas
Cardiovascular	Sobrecarga de volume e hipertensão sistêmica Aterosclerose acelerada e cardiopatia isquêmica Hipertrofia ventricular esquerda Insuficiência cardíaca Distúrbios do ritmo Pericardite urêmica
Neurológico	Acidentes vasculares cerebrais Encefalopatia Convulsões Neuropatias periférica e autônoma
Gastrointestinal	Anorexia Náuseas e vômitos Desnutrição Hálito urêmico Lesões inflamatórias e ulcerativas Sangramento gastrointestinal
Hematológico	Anemia Disfunção leucocitária e do sistema imune (tendência às infecções) Disfunção plaquetária (diátese hemorrágica)
Ósseo	Osteodistrofia renal Retardo do crescimento em crianças Fraqueza muscular Artropatia amiloide secundária ao depósito de β_2 -microglobulina
Endócrino	Disfunção sexual Infertilidade nas mulheres Intolerância à glicose devida a resistência à insulina Hiperlipidemia
Laboratorial	Hiponatremia (se houver aporte excessivo de água) Hiperpotassemia Hiperfosfatemia Hipocalcemia Hiper magnesemia Hiperuricemia Acidose metabólica

maior produção do hormônio estimulante dos β -melanócitos (MSH- β), bem como retenção de carotenos e urocromos]. O prurido é comum, podendo ser acompanhado de lesões por coçadura. Com frequência, observam-se equimoses e hematomas em consequência de diátese hemorrágica. A neve urêmica é um pó branco fino visível sobre a superfície da pele que resulta da cristalização da ureia após a evaporação do suor; atualmente

rara devido à instituição mais precoce da diálise. Outras anormalidades raras, porém clinicamente importantes, incluem necrose cutânea devido à calcificação dos vasos (calcifilaxia) e lesões bolhosas.

2. Manifestações cardiovasculares — As manifestações cardiovasculares constituem a causa mais comum de morbidade e mortalidade entre pacientes com DRC progressiva, e incluem sobrecarga de volume, edema, hipertensão sistêmica, cardiopatia isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo e pericardite urêmica. A hipertensão sistêmica deve-se principalmente à sobrecarga de volume, sendo outros fatores contribuintes hiperreninemia e terapia com eritropoietina. Os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) apresentam aterosclerose acelerada devido à elevada prevalência de fatores de risco “tradicionais” (hipertensão e hiperlipidemia) e “não tradicionais” (os associados às anormalidades hemodinâmicas e metabólicas da IRC, como sobrecarga de volume, anemia, intolerância à glicose e hiperparatireoidismo). A hipertrofia ventricular esquerda é observada em 65 a 75% dos pacientes com IRC avançada, contribuindo tanto a hipertensão arterial quanto a anemia para o seu desenvolvimento. A insuficiência cardíaca é habitualmente multifatorial, e os principais fatores contribuintes consistem em sobrecarga de volume, hipertensão, anemia, cardiopatia isquêmica e miocardiopatia urêmica. Com frequência, os distúrbios de ritmo são precipitados por anormalidades eletrolíticas, acidose metabólica, calcificação do sistema de condução, isquemia e disfunção do miocárdio. Ocorre pericardite urêmica em 6 a 10% dos pacientes com uremia avançada, imediatamente antes da instituição da diálise ou imediatamente depois, estando associada a níveis sanguíneos elevados de ureia ($> 120 \text{ mg/dL}$), e observando-se derrame pericárdico hemorrágico em pelo menos 50% dos casos.

3. Manifestações neurológicas — Os acidentes vasculares cerebrais são comuns nesses pacientes devido à aterosclerose acelerada. A encefalopatia urêmica, que ocorre em pacientes com uremia avançada, caracteriza-se por insônia, alterações do padrão de sono, incapacidade de concentração, perda da memória, confusão mental, desorientação, labilidade emocional, ansiedade, depressão e, em certas ocasiões, alucinações. Sem tratamento, a encefalopatia progride para convulsões generalizadas, coma e morte. Outras manifestações podem incluir disartria, tremor e movimentos mioclônicos, bem como, nos estágios avançados, hiper-reflexia, clônus e sinal de Babinski. O eletroencefalograma revela uma lentidão difusa da atividade cortical. A diálise melhora a maioria das manifestações da encefalopatia urêmica. Outra complicação é a neuropatia periférica, que tipicamente surge de modo insidioso, como polineuropatia simétrica mista dos membros inferiores. Além disso, pode acometer os membros superiores, porém somente depois do comprometimento dos membros inferiores. As anormalidades sensoriais incluem a síndrome das pernas inquietas e uma sensação de queimação dos pés que pode ser intensa o suficiente para impedir a deambulação. Ocorrem anormalidades motoras após as anormalidades sensoriais, incluindo fraqueza dos membros, marcha instável, diminuição dos reflexos tendíneos profundos e, em certas ocasiões, paraparesia e mesmo paralisia. Os nervos autônomos também

podem ser afetados, podendo resultar em hipotensão ortostática, anormalidades da sudorese, impotência e resposta anormal à manobra de Valsalva.

4. Manifestações gastrintestinais — A anorexia, náuseas e vômitos constituem manifestações típicas da insuficiência renal avançada. Em geral, a anorexia ocorre mais precocemente, podendo ser intermitente e, em certas ocasiões, estando associada a alguns tipos de alimento, como carne. No início, as náuseas aparecem predominantemente pela manhã. A combinação destes sintomas, juntamente com anormalidades no metabolismo das proteínas e metabolismo energético, outras condições comórbidas (gastroparesia em pacientes diabéticos) e efeitos colaterais das medicações frequentemente levam à desnutrição. O hálito urêmico é um odor urinífero da respiração que resulta da degradação da ureia em amônia na saliva e frequentemente está associado à sensação de gosto metálico desagradável. Outras manifestações incluem frequência mais alta de lesões inflamatórias e/ou ulceradas em todos os níveis do trato digestivo, bem como sangramento gastrintestinal.

5. Manifestações hematológicas — Os pacientes com DRC quase sempre desenvolvem anemia normocítica normocrômica, principalmente devido à deficiência de produção de eritropoietina nos rins enfermos, mas outros fatores também podem contribuir, como a hiporresponsividade das células progenitoras à eritropoietina, hemólise acelerada secundária à uremia, deficiência de vitamina (ácido fólico) e as perdas de ferro associadas predominantemente ao sangramento gastrintestinal. A contagem de leucócitos encontra-se habitualmente normal, aumentando em resposta às infecções, entretanto as funções leucocitária e do sistema imune mostram-se anormais, predispondo a infecções mais frequentes e mais graves. A contagem de plaquetas também se mantém normal, mas a sua função se apresenta anormal, resultando em prolongamento do tempo de sangramento e tendência ao sangramento.

6. Manifestações ósseas — O termo osteodistrofia renal refere-se a vários tipos de lesão óssea que ocorrem em pacientes com DRC progressiva em consequência de anormalidades no metabolismo do cálcio e fósforo. As lesões consistem em hiperparatireoidismo secundário, osteomalacia, doença óssea adinâmica e retardo do crescimento em crianças. Verificam-se, também, calcificações subcutâneas, vasculares, articulares e viscerais em pacientes com produto cálcio-fosfato malcontrolado. Embora o hiperparatireoidismo secundário constitua o tipo mais comum de osteodistrofia renal, os pacientes frequentemente exibem uma lesão predominante ou uma combinação de lesões mistas. Embora quase 100% dos pacientes tenham anormalidades na biopsia óssea, são encontradas anormalidades radiológicas em apenas 40% dos casos, observando-se manifestações clínicas, como dor óssea ou fraturas, em menos de 10% dos pacientes. A osteodistrofia renal pode ser evitada ou atenuada com o controle apropriado do metabolismo do cálcio e fosfato.

7. Manifestações endócrinas e metabólicas — A disfunção sexual é comum em pacientes com DRC progressiva. Ocorrem impotência, infertilidade e diminuição da libido em consequência do hipogonadismo primário. A hiperprolactinemia também

contribui para a amenorreia e galactorreia em mulheres. Os níveis de T_4 e T_3 totais, bem como a T_3 livre podem se mostrar baixos, porém a T_4 , T_3 reversa e o hormônio tireoestimulante (TSH) se encontram normais, sugerindo um estado normal da tireoide. Na DRC em sua fase inicial, ocorrem resistência à insulina e intolerância à glicose (pseudodiabetes azotêmico), ao passo que, na DRC avançada, os episódios hipoglicêmicos são comuns devido à meia-vida prolongada da insulina secundária à diminuição do catabolismo e gliconeogênese renais. As anormalidades dos lipídios consistem em níveis elevados de triglicerídios e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), bem como diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL); o colesterol total mantém-se normal, e a lipoproteína A pode ficar elevada. As anormalidades do metabolismo proteico incluem diminuição da síntese e aumento do catabolismo.

B. Achados laboratoriais

Além dos níveis elevados de ureia e creatinina sérica, que constituem um reflexo da menor TFG, os pacientes com DRC progressiva desenvolvem outras anormalidades laboratoriais, particularmente se não seguirem ou não receberem instruções dietéticas apropriadas quando houver o declínio da TFG. As anormalidades típicas consistem em hiponatremia (devido ao aporte excessivo de água), hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipermagnesemia e hiperuricemia. A acidose metabólica, habitualmente com hiato aniônico elevado, também é comum (Quadro 17.2). Com exceção da hipocalcemia, estes distúrbios hidreletrolíticos resultam de um desequilíbrio entre o aporte e o débito pelos rins progressivamente enfermos.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia renal mostra-se particularmente útil ao diagnóstico de alguns casos de DRC [doença renal policística (DRP) e uropatia obstrutiva], bem como para diferenciar a doença renal aguda da crônica. Rins simetricamente pequenos ($< 8,5$ cm) sustentam o diagnóstico de DRC, enquanto a observação de rins de tamanho normal favorece um processo agudo mais do que crônico. Entretanto, existem exceções, visto que algumas causas de DRC estão associadas a rins de tamanho normal ou mesmo aumentado, incluindo diabetes, DRP e amiloidose. Outros exames de imagem podem ajudar a estabelecer a causa da DRC. A ultrassonografia com Doppler dúplex das artérias renais, cintigrafia renal e angiorressonância magnética são úteis aos pacientes com suspeita de doença isquêmica renovascular. A uretrocistografia miccional mostra-se útil para afastar a possibilidade de nefropatia de refluxo. A tomografia computadorizada possibilita avaliar a atividade dos cálculos renais, bem como evidências de necrose papilar.

D. Exames especiais

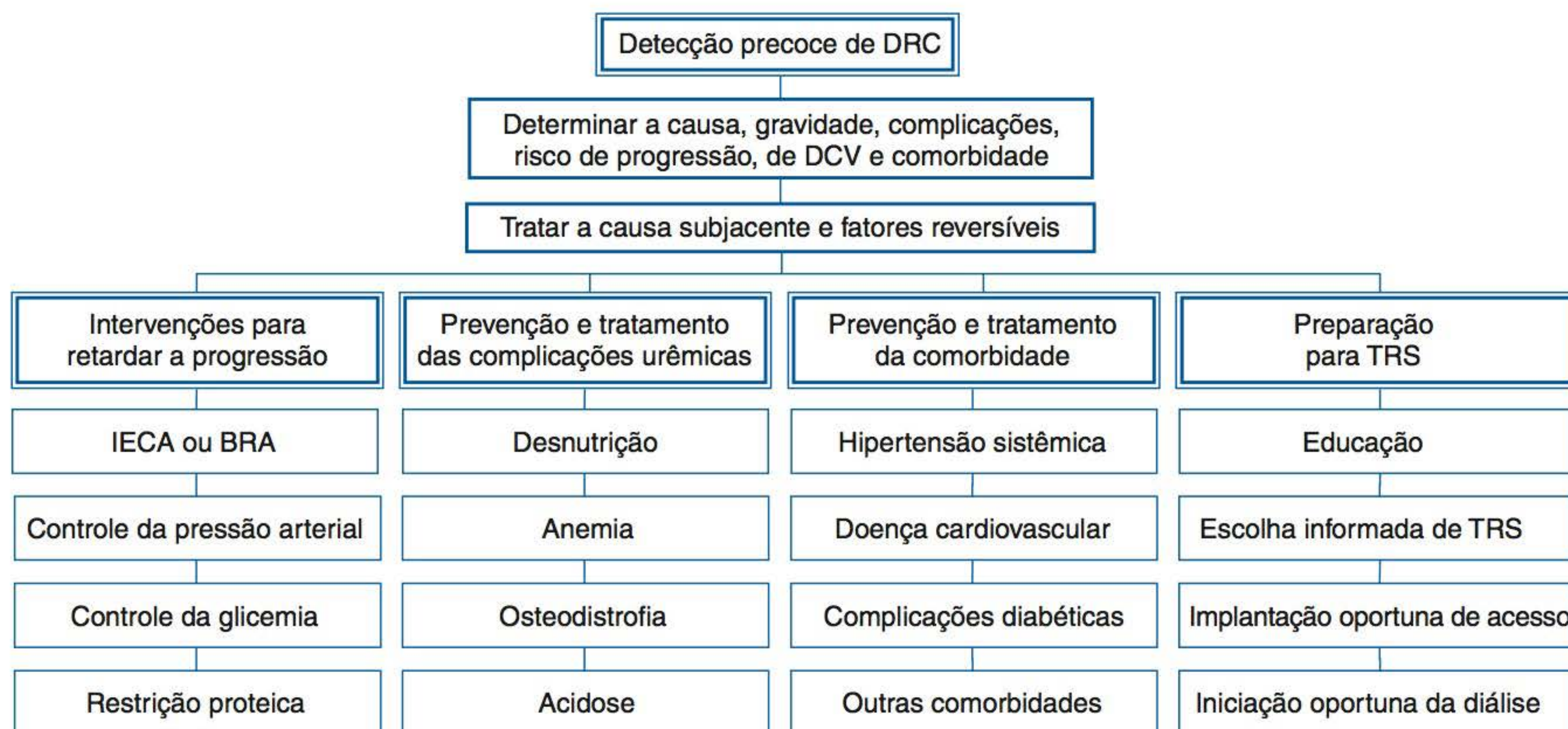
A biopsia renal deve ser reservada aos pacientes com rins de tamanho quase normal, nos quais não é possível estabelecer um diagnóstico bem-definido através de métodos menos invasivos e quando há suspeita de causa potencialmente tratável.

► Tratamento

O tratamento conservador, que habitualmente consiste em dieta e medicações, é indicado para todos os estágios de DRC. Finalmente, a terapia renal substitutiva com diálise ou com transplante torna-se necessária no estágio 5 da DRC. Os objetivos do tratamento conservador consistem em (1) tratar a causa da DRC, se possível, e detectar assim como tratar qualquer causa reversível de diminuição da função renal, como depleção de volume, infecção do trato urinário, uropatia obstrutiva, uso de agentes nefrotóxicos, hipertensão acelerada ou descontrolada e reativação ou exacerbação do processo mórbido etiológico subjacente; (2) implementar as intervenções necessárias para evitar ou retardar a progressão da DRC; (3) prevenir ou tratar as complicações da DRC; (4) prevenir ou tratar as complicações associadas a outras condições comórbidas, particularmente diabetes e doença cardiovascular; (5) preparar o paciente e a sua família para a terapia renal substitutiva (Fig. 17.1). Além disso, recomenda-se uma revisão frequente das medicações, devendo evitar o uso de agentes nefrotóxicos e efetuar ajustes das doses para os fármacos excretados pelos rins. Os pacientes com DRC devem ser encaminhados a um nefrologista quando a TFG for < 30 mL/min (estágio 4), visto que essa conduta permite tempo suficiente ao preparo adequado do paciente para terapia renal substitutiva; para os estágios mais iniciais da DRC, o tratamento conjunto dos problemas entre o médico de assistência primária e o nefrologista é apropriado.

A. Intervenções para retardar a progressão da DRC

Foi constatado que certas intervenções reduzem a velocidade de progressão da DRC, incluindo controle da pressão arterial, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), além do controle da glicemia em pacientes diabéticos. Estas intervenções são mais eficazes se implementadas no início da evolução da DRC. O controle da pressão arterial é essencial não apenas para retardar a progressão da DRC mas também reduzir o risco de desenvolver doença arterial coronária e hipertrofia ventricular esquerda. O tratamento consiste em dieta com baixo teor de sal e medicações anti-hipertensivas. Os inibidores da ECA e BRA constituem os agentes anti-hipertensivos de escolha, visto que reduzem a hipertensão glomerular através de um mecanismo duplo: redução da pressão arterial sistêmica e vasodilatação predominante da arteríola eferente; além disso, melhoram a permeabilidade da membrana glomerular e diminuem a produção de citocinas fibrogênicas. Os BRA têm menos efeitos colaterais do que os inibidores da ECA, como tosse ou hiperpotassemia; entretanto, devido a seu custo mais elevado, são habitualmente recomendados aos pacientes que não respondem aos inibidores da ECA ou que não os toleram. Estudos recentes sugerem que a combinação de inibidores da ECA com BRA pode ser mais efetiva para retardar a progressão da DRC do que qualquer um desses agentes isoladamente. A pressão arterial-alvo recomendada é $< 130/80$ para pacientes com proteinúria de < 1 g/dia e $< 125/75$ para aqueles com proteinúria de > 1 g/dia. Foi também constatado que os inibidores da ECA e BRA são renoprotetores



▲ **Fig. 17.1** Detecção precoce da doença renal crônica (DRC). DCV, doença cardiovascular; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina; TRS, terapia renal substitutiva.

em pacientes com pressão arterial normal e proteinúria, particularmente aqueles com diabetes tipo 1. O controle estrito da glicemia é outra intervenção que diminui o risco de desenvolvimento de nefropatia, particularmente quando iniciada precocemente na evolução do diabetes e/ou nefropatia diabética (estágio de normo ou microalbuminúria). O benefício do controle estrito da glicemia em pacientes com diabetes e nefropatia franca (proteinúria > 300 mg/dia) não se encontra tão bem-definido. Por fim, a restrição dietética de proteína constitui outra intervenção que retarda a progressão da DRC.

B. Prevenção e tratamento das complicações urêmicas

Quando a DRC se torna mais grave, é preciso fazer mudanças dietéticas apropriadas para prevenir ou tratar distúrbios hidreletrolíticos e do equilíbrio acidobásico. Recomendam-se uma dieta com baixo teor de sal (2 a 3 g de sódio por dia) e diuréticos de alça para a sobrecarga de volume. Os diuréticos tiazídicos não são eficazes quando a TFG é < 30 mL/min. A hiponatremia pode ser evitada reduzindo o aporte de água (p. ex., para 1,5 L/dia). Para prevenir a hiperpotassemia, recomenda-se uma dieta com baixo teor de potássio (40 a 60 mEq/dia); além disso, devem-se evitar as fontes exógenas de potássio, incluindo transfusões sanguíneas, substituto do sal e certas medicações (anti-inflamatórios não-esteroides e diuréticos poupadores de potássio). Embora os inibidores da ECA e BRA possam causar hiperpotassemia e insuficiência renal aguda, podem ser administrados a pacientes com DRC progressiva em virtude de seu efeito renoprotetor, porém com cuidadosa monitoração dos níveis séricos de potássio e creatinina. A hiperuricemia raramente leva à gota sintomática,

por conseguinte o tratamento dessa complicação com alopurinol em baixa dose não é necessário, a não ser que passe a constituir um problema recorrente. Para reduzir o risco de hipermagnesemia, deve-se evitar o uso de antiácidos e catárticos contendo magnésio. Por fim, o nível sérico de bicarbonato deve ser mantido em ≥ 22 mEq/L com a administração de bicarbonato de sódio, particularmente em pacientes sintomáticos, bem como para prevenir o retardo do crescimento em crianças.

Quanto às complicações cardiovasculares, o tratamento da sobrecarga de volume e da hipertensão consiste em dieta com baixo teor de sal, diuréticos de alça e agentes anti-hipertensivos (ver anteriormente). Os fatores de risco para as complicações ateroscleróticas devem ser agressivamente tratados. A pericardite urêmica constitui uma indicação para iniciar a diálise; algumas vezes, é necessário um ciclo de curta duração de anti-inflamatórios não esteroides para o controle da dor; indica-se a pericardiocentese se houver tamponamento. As complicações neurológicas, como encefalopatia, constituem uma indicação para o início da diálise; a neuropatia também melhora com diálise e, mais consistentemente, com transplante renal. As complicações gastrointestinais, como anorexia, náuseas e vômitos, melhoram com a diálise; na avaliação das náuseas e vômitos, é importante excluir as causas não urêmicas — como, por exemplo, gastroparesia diabética, doença ulcerosa péptica ou efeitos colaterais de medicações. Recomenda-se um acompanhamento por um nutricionista qualificado, a fim de evitar a desnutrição; em geral, recomenda-se um aporte proteico e energético de 0,75 g/kg/dia e 30 a 35 kcal/kg/dia, respectivamente. O tratamento da disfunção plaquetária é indicado aos pacientes com sangramento ativo, bem como antes da realização de procedimento cirúrgico; as medidas apropriadas incluem: (1) correção da anemia com eritropoietina ou

transusão sanguínea, (2) administração de desmopressina ou crioprecipitado para correção rápida, (3) utilização de estrogênios conjugados para correção a longo prazo e (4) redução da azotemia com diálise, quando indicado.

C. Prevenção e tratamento das condições comórbidas

Como as complicações cardiovasculares representam a principal causa de morte em pacientes com DRC, o controle apropriado dos fatores de risco e da doença cardiovascular estabelecida é da máxima importância. As complicações diabéticas também devem ser tratadas apropriadamente.

D. Preparação para terapia renal substitutiva

Uma preparação adequada para essa terapia consiste em: (1) informação sobre as diferentes modalidades de tratamento, (2) educação sobre a preservação das veias do antebraço visando a futuro acesso vascular para hemodiálise, (3) encaminhamento aos serviços sociais para avaliar a necessidade de transporte até a unidade de diálise, continuação do trabalho em alguns casos, reabilitação e participação em grupos de apoio, bem como (4) a colocação de acesso vascular permanente, de preferência uma fístula arteriovenosa, quando a depuração de creatinina for $< 25 \text{ mL/min}$, o nível sérico de creatinina for $> 4 \text{ mg/dL}$, ou o tempo estimado até o início da diálise for de 12 meses; os cateteres para diálise peritoneal devem ser colocados 2 a 4 semanas antes de iniciar a diálise.

► Prognóstico

A DRC está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Em comparação com a população geral, o número de hospitalizações e dias de permanência no hospital por ano é 3 vezes maior em pacientes com DRC nos estágios 2 a 4 e

6 a 7 vezes maior em pacientes com DRT submetidos à diálise. A sobrevida de 1, 2 e 5 anos para os pacientes tratados com diálise é de 80, 65 e 38%, respectivamente. O tempo de sobrevida remanescente esperado de pacientes brancos submetidos à diálise é de apenas um quarto a um sexto daquele da população geral. Por fim, a mortalidade cardiovascular é 10 a 30 vezes maior nos pacientes com DRT tratados com diálise em comparação com os da população geral. Esses desfechos sombrios ressaltam a importância da detecção precoce e tratamento apropriado da DRC bem antes da necessidade de diálise.

Levey AS: Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002;347:1505.

Levey AS *et al.*: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137.

Menon V, Sarnak MJ: The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high risk combination. *Am J Kidney Dis* 2005;45:223.

National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S122.

Remuzzi G *et al.*: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145.

St Peter WL *et al.*: Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 2003;41:903.

WEB SITES

United States Renal Data System: <http://www.usrds.org>. Oferece dados epidemiológicos sobre DRC e DRT nos EUA.

National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI): <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm>. Oferece acesso ao calculador de TFG (GFR calculator) e ao NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines.

End-stage Renal Disease (ESRD) Program: <http://www.cms.hhs.gov/esrd/3.asp>. Oferece informação sobre o programa Medicare ESRD.

Anemia e doença renal crônica

Robert Provenzano, MD, FACP

18



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A anemia constitui uma comorbidade da doença renal crônica (DRC) progressiva.
- ▶ A anemia da DRC resulta da incapacidade dos rins de produzir quantidades significativas de eritropoietina.
- ▶ A diminuição do tempo de sobrevida dos eritrócitos e a deficiência de ferro constituem cofatores.

▶ Considerações gerais

Desde as observações iniciais feitas por Richard Bright em 1836, sobre a relação da anemia com a ineficiência renal, a anemia continuou sendo uma comorbidade constante da doença renal crônica (DRC) progressiva. As diretrizes de prática clínica das Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (K/DOQI) para a doença renal crônica, publicadas pela primeira vez em 2002, ajudaram a direcionar a atenção à doença renal crônica e suas comorbidades, especificamente a anemia.

Dados recentes sustentam a relação direta da anemia com a doença cardiovascular e a taxa de mortalidade dos pacientes com a doença renal terminal (DRT). A anemia da DRC é geralmente causada pela incapacidade dos rins de produzir quantidades significativas de eritropoietina, embora outros fatores estejam frequentemente envolvidos, incluindo diminuição do tempo de sobrevida dos eritrócitos e deficiência de ferro. Apesar da introdução clínica da eritropoietina humana recombinante (rHuEPO) em 1989, ainda existe um número estimado de 1,5 milhão de indivíduos com anemia nos EUA. Além disso, ocorre anemia (hemoglobina < 12 mg/dL) em mais de 75% dos pacientes submetidos à diálise.

A disponibilidade da rHuEPO revolucionou nossa compreensão da uremia, tornando-se rapidamente um importante instrumento no arsenal dos nefrologistas para melhorar os sintomas que anteriormente se acreditava fossem devidos à “síndrome urêmica”. A correção da anemia nesses pacientes resultou em maior bem-estar, melhora dos níveis energéticos, significativa redução dos

distúrbios do sono, melhora da função cognitiva e aumento na capacidade de realizar as tarefas da vida diária. O aspecto mais significativo foi a correlação da melhora dos níveis de hemoglobina em pacientes tendo DRC com a redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e melhora dos desfechos cardiovasculares.

Apesar dos contínuos debates sobre o “nível-alvo” apropriado de hemoglobina, já passaram os dias em que eram aceitos níveis de hemoglobina inferiores aos valores recomendados de 11 a 12 g de acordo com as diretrizes do K/DOQI*. As pesquisas clínicas que identificaram os eventos cardiovasculares como principal causa de mortalidade em pacientes com DRC, com DRT e submetidos a transplante contribuíram com uma compreensão crítica do tratamento da anemia essencial para a prática da nefrologia.

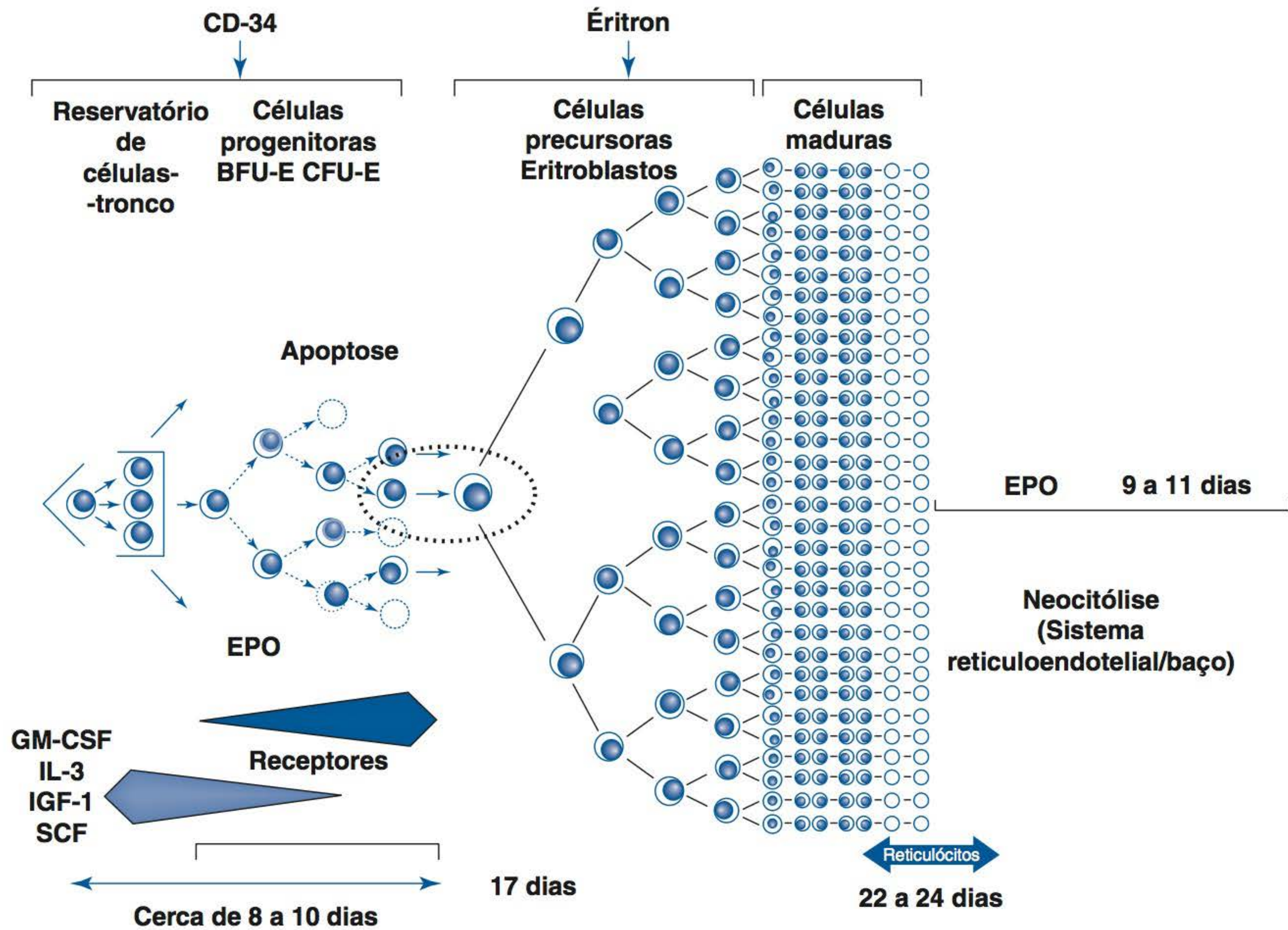
▶ Patogenia

Em condições normais de homeostasia, os rins regulam, com muita precisão, o volume plasmático através da reabsorção ou excreção de sal e água. Os níveis de hemoglobina são mantidos em resposta à produção de eritropoietina induzida pela hipoxia tecidual.

A eritropoietina é um fator trópico multifuncional que exerce efeitos não apenas sobre a medula óssea como também sobre o sistema nervoso central, em que os estudos realizados demonstraram funções tanto neurotróficas quanto neuroprotetoras. Entretanto, o principal alvo da eritropoietina é constituído pelas células-tronco hematopoiéticas pluripotentes da medula óssea. Essa linhagem celular tem a capacidade de formar eritrócitos, leucócitos e megacariócitos. A eritropoietina é produzida por fibroblastos especializados no interstício dos rins em resposta à hipoxia (Fig. 18.1).

Com o declínio da função renal, a anemia torna-se mais comum. A maioria dos pacientes com TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m² (estágio 3 das K/DOQI) apresenta uma produção de eritropoietina insuficiente para manter níveis de hemoglobina > 12 g/dL, o que leva à anemia normocítica normocrômica atípica observada na DRC e DRT. Entretanto, a anemia da DRC frequentemente tem outras etiologias distintas dos níveis insuficientes de eritropoietina.

*N.R.T.: esta discussão foi reacendida pela recente publicação do estudo TREAT no New England Journal of Medicine, em novembro de 2009.



▲ **Fig. 18.1** A eritropoiese é dividida em dois estágios. A eritropoietina (EPO) é necessária no primeiro estágio (que se estende desde as células multipotenciais até as células progenitoras na unidade formadora de explosão eritroide), mas não no segundo estágio das células precursoras. O local de ação da EPO e de outros fatores de crescimento está indicado. Os círculos tracejados indicam apoptose potencial das células progenitoras. (Adaptada, com autorização, de Erslev AJ *et al.*: Erythropoietin in the pathogenesis of the anemia of chronic renal failure. Erslev AJ *et al.*: Kidney Int 1997;51:623.)

► Tratamento

A. Perspectiva histórica

Antes da introdução clínica da eritropoietina clonada (rHuEPO) em 1989, o mundo da nefrologia era muito diferente. Não havia enfoque na DRC, pouca atenção era dispensada ao tratamento da anemia, e havia considerável enfoque na melhora da adequação da diálise (quantidade de diálise). A contínua evolução no equipamento de diálise — como máquinas de diálise volumétricas e biocompatibilidade das membranas dialisadoras com a melhora dos sintomas urêmicos — foi de suma importância. Nossa capacidade de medir, de modo mais acurado, a quantidade administrada de diálise contribuiu para esses esforços.

A anemia era tratada de duas maneiras. A anemia grave com níveis de hemoglobina inferiores a 8 g/dl era tratada com

transfusões sanguíneas. O tratamento menos crítico da anemia, considerado “de manutenção”, envolvia o uso de esteroides anabólicos. A deficiência de ferro raramente constituía um problema; na verdade, a sobrecarga de ferro em decorrência das frequentes transfusões de sangue representava um problema muito maior, resultando, em certas ocasiões, em hemocromatose secundária.

A introdução da eritropoietina e a correção da anemia levaram à eliminação de muitos sintomas antes atribuídos à uremia. A intensa produção de novos eritrócitos consumia as reservas de ferro adicionais, e a hemocromatose secundária tornou-se, em pouco tempo, apenas uma nota histórica de rodapé juntamente com o uso dos esteroides e seus efeitos colaterais inerentes.

B. Doença cardiovascular e anemia

Ver o Cap. 19 sobre doença cardiovascular.

C. Tratamento atual da anemia da DRC

Embora a anemia da DRC tenha um impacto direto sobre a mortalidade cardiovascular e se disponha de eritropoietina recombinante, apenas cerca de 30% dos pacientes com DRC são tratados com eritropoietina. O hematócrito médio desta população tratada permanece abaixo das diretrizes das K/DOQI, que estabelecem um valor de 30,2% (faixa recomendada de 33 a 36%). Embora haja muitas controvérsias sobre os motivos pelos quais um número tão grande de pacientes permanece sem tratamento (barreiras criadas pelas seguradoras, fragmentação da assistência, encaminhamento tardio etc.), os estudos que analisam a logística do tratamento da anemia em consultórios de nefrologia sugerem que ainda falta metodologia organizada para o tratamento da anemia na maioria dos contextos clínicos de nefrologia.

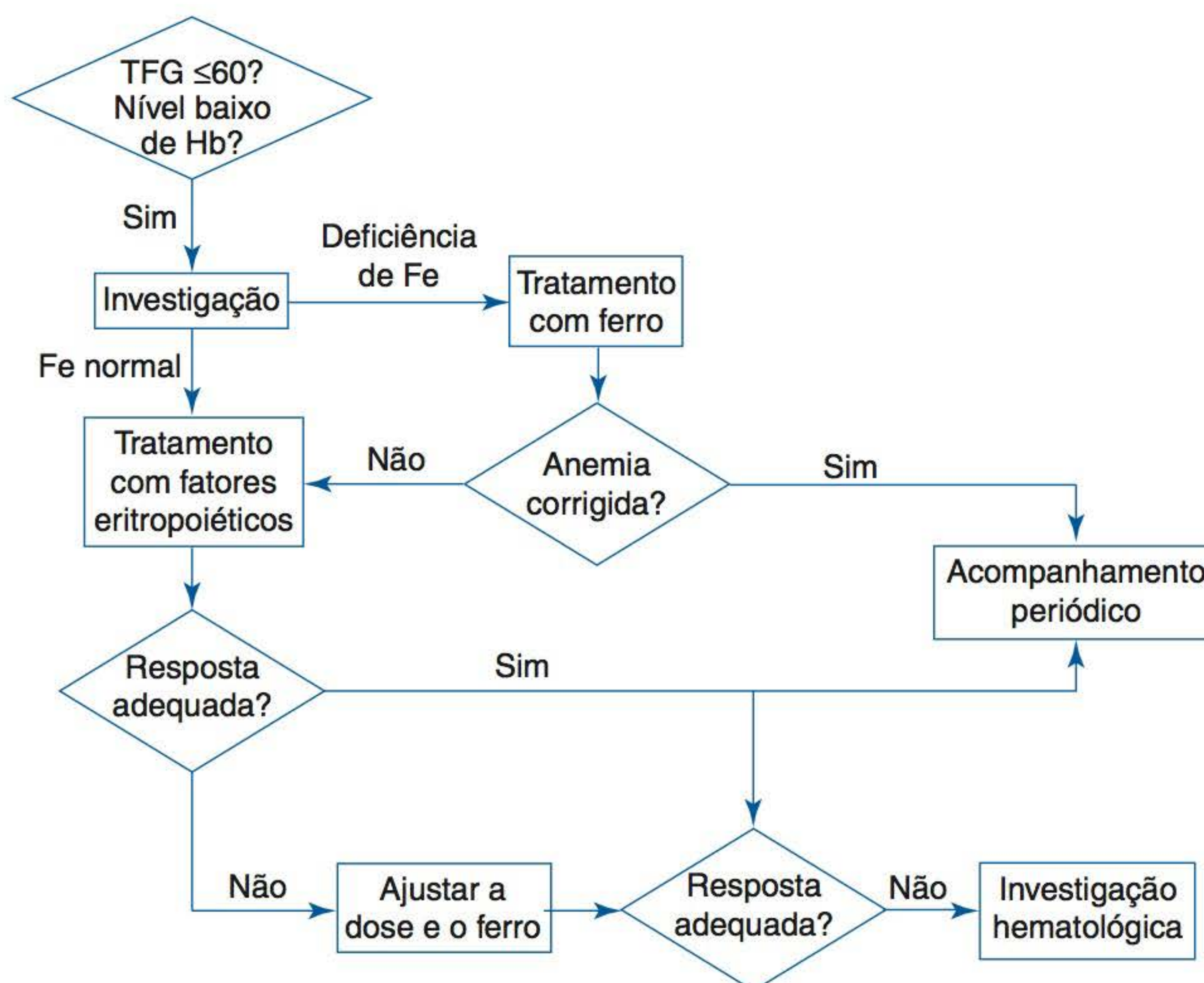
Metodologia organizada de identificação, avaliação e tratamento da anemia e manutenção do paciente tornou-se uma necessidade fundamental hoje em todas as práticas de nefrologia. Embora isso varie de uma prática para outra, os algoritmos (Fig. 18.2) ajudam a definir as etapas mínimas necessárias para identificar a maioria dos pacientes com anemia e orientá-los para soluções de tratamento.

É fundamental que todos os pacientes, ao serem encaminhados à clínica de DRC, recebam informações sobre anemia e a possibilidade de se tornarem anêmicos. O controle dos níveis de hemoglobina a cada visita assegura uma atenção a uma das principais comorbidades de sua doença.

1. Suplementação de ferro — As diretrizes das K/DOQI recomendam exames basais para o ferro antes de iniciar o tratamento com eritropoietina (determinação dos níveis séricos de ferro, transferrina e ferritina).

Apesar da existência de alguma controvérsia quanto aos melhores métodos para a avaliação contínua das reservas adequadas de ferro e seu suprimento para a medula óssea, os exames mais universalmente disponíveis continuam sendo a saturação de transferrina e os níveis séricos de ferritina. Se for identificada deficiência de ferro, deve-se proceder a uma investigação apropriada, incluindo a avaliação das fontes gastrintestinais de perda sanguínea (gastrite ou neoplasia maligna).

O estudo USRDS Dialysis Morbidity and Mortality (UDMM) mostrou que até 50% dos pacientes aos quais se administra epoietina apresentavam deficiência de ferro, constituindo, assim, a causa mais comum da “resistência à eritropoietina”. Mas, apesar da existência de múltiplos normogramas para a reposição de ferro, dois aspectos importantes precisam ser assinalados no que concerne ao ferro oral. Em primeiro lugar, o ferro oral raramente pode ser administrado em doses altas o suficiente para compensar as necessidades de ferro em pacientes que recebem tratamento com eritropoietina. Em segundo lugar, o ferro oral raramente é bem tolerado, podendo causar desconforto gástrico, que pode ser facilmente interpretado incorretamente como sintoma urêmico. O uso do ferro oral com desconforto gastrintestinal pode desmoralizar ainda mais os pacientes, dissuadindo-os da adesão a outras medicações



▲ **Fig. 18.2** Fluxograma para a avaliação da anemia. (Adaptada, com autorização, da National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2001;37:S182.)

Quadro 18.1 Administração de ferro por via intravenosa¹

Composto de ferro	Dose única máxima	Dose recomendada
Ferro dextrana	1.000 mg	100 mg × 10 doses
Gliconato de ferro	125 mg	125 mg × 8 doses
Sacarato de ferro	100 mg	100 mg × 10 doses

¹É necessário 1 g de ferro para aumentar o hematócrito em 25 a 35% e manter as reservas férricas durante 3 meses. A dose recomendada é de ≤ 1 g.

Reproduzido, com autorização, de National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2000;37:S182 e Van Wyck D *et al.*: Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: clinical trial. Am J Kidney Dis 2000;36:88.

importantes nos seus cuidados, que podem acreditar serem a causa de seu distúrbio gástrico. Por conseguinte, nos EUA a via intravenosa continua sendo a forma-padrão de administração de ferro para reposição.

A maioria dos protocolos existentes para a repleção de ferro baseia-se nas necessidades de ferro dos pacientes com DRT. Entretanto, os objetivos permanecem os mesmos, sendo a TSAT superior a 20% e nível de ferritina > 100 ng/mL. É necessário aproximadamente 1 g de ferro para aumentar o hematócrito em 10% no decorrer de um período de 3 meses. Os produtos de ferro atualmente disponíveis estão relacionados no Quadro 18.1. Convém assinalar que o ferro dextrana intravenoso foi associado a reações anafiláticas fatais e deve ser precedido de uma dose-teste. Preparações mais recentes, como o gliconato de ferro e sacarato de ferro, apresentam taxas substancialmente mais baixas de reações anafiláticas e não necessitam de dose-teste. Recentemente, o sacarato de ferro foi aprovado pelo U. S. Food and Drug Administration (FDA) para os pacientes com DRC. A administração rápida de altas doses de ferro (> 500 mg) tornou-se recentemente possível com a introdução do ferumoxitol. Em comparação com as formulações de ferro atualmente disponíveis, esse produto é isotônico e resulta em níveis muito baixos de ferro livre, o que pode explicar a sua incidência muito baixa de reações anafilactoides.

Durante a administração ativa de eritropoietina, a maioria dos protocolos recomenda uma reavaliação das reservas de ferro a cada 3 meses, visto que os pacientes variam quanto à capacidade de utilizar o ferro.

2. Tratamento com eritropoietina — No momento atual, dispõe-se, no comércio, de dois agentes eritropoiéticos para o tratamento da anemia: a epoetina- α e a darbepoetina- α . Existem dois produtos comerciais de epoetina- α , ambos biológica e estruturalmente idênticos.

A epoetina- α é imunológica e biologicamente indistinguível da eritropoietina endógena. A darbepoetina- α difere estruturalmente da eritropoietina endógena pelas cadeias adicionais de oligossacarídeos e rearranjo na sequência de aminoácidos; possui peso molecular maior que a epoetina- α , resultando em meia-vida mais longa, estimada em aproximadamente 3 vezes a da epoetina- α (8 h *versus* 25 h).

Embora nenhum estudo controlado randomizado tenha sido conduzido para comparar a eficácia de cada um desses produtos, constatou-se que ambos são eficazes no tratamento da anemia da doença renal crônica. A escolha do fármaco baseia-se no nível de conforto do nefrologista clínico e no custo. Embora a darbepoetina- α tenha meia-vida prolongada, e a sua posologia permita uma dose a cada 2 semanas, há evidências cumulativas de que tanto a darbepoetina- α quanto a epoetina- α podem ser administradas em intervalos de 1 vez a cada 4 semanas. A dose inicial de epoetina- α é geralmente de 10.000 unidades por semana, por via subcutânea. Dependendo do protocolo empregado, alcançada a faixa de hemoglobina desejada (11 a 12 g/dL), a maioria dos médicos duplica a dose administrada e o tempo de administração (10.000 unidades 1 vez por semana para 20.000 unidades a cada 2 semanas e, em seguida, 40.000 unidades a cada 4 semanas). Alcançado um intervalo de tempo conveniente para o paciente (uma dose por mês), a titulação da dose para cima ou para baixo deve ser usada para manter o nível-alvo de hemoglobina.

Conforme mencionado, a darbepoetina- α possui meia-vida significativamente mais longa, sendo iniciada em uma dose de 0,45 a 0,60 μ g/kg/semana por via subcutânea; também pode ser titulada, aumentando a dose e o intervalo de tempo a fim de atingir um esquema de administração conveniente para o paciente.

Embora doses iniciais mais altas dos agentes eritropoiéticos possam resultar em elevação mais rápida da hemoglobina, esta pronta correção raramente é necessária, devendo ser evitada, visto que resulta em custos mais altos e hipercorreção potencial do nível-alvo de hemoglobina.

Estudos recentes, CHOIR e CREATE, sugeriram que o estabelecimento de um alvo mais alto de hemoglobina (em geral, > 12,5 g/dL) pode resultar em maiores eventos cardiovasculares. Reanálise dos dados do estudo CHOIR associou esses eventos adversos a pacientes tratados com doses mais altas de epoetina- α e que não atingiram os níveis-alvo de hemoglobina. Os pacientes que alcançaram níveis-alvo mais altos de hemoglobina não apresentaram maior risco de eventos cardiovasculares.

Até que sejam solucionadas as controvérsias sobre o nível-alvo apropriado de hemoglobina, as diretrizes da NKF-K/DOQI recomendam uma faixa-alvo de 11 a 12 g/dL, devendo-se evitar alvos > 13 g/dL.

3. Efeitos adversos associados à epoetina- α — Os efeitos colaterais comuns que surgem com o uso da epoetina- α e darbepoetina- α são geralmente leves e transitórios. Cerca de 5% dos pacientes apresentam sintomas do tipo gripal, e 12 a 15% têm cefaleia. A relação entre a administração de epoetina- α e hipertensão foi bem-documentada, ocorrendo em aproximadamente 23% dos pacientes. Por conseguinte, as elevações da pressão arterial devem ser rigorosamente monitoradas após o início do tratamento. Tal hipertensão parece estar relacionada com um desequilíbrio entre a endotelina e pró-endotelina, resultando em maior responsividade às ações vasoconstritoras da norepinefrina e menor responsividade aos efeitos vasodilatadores do óxido nítrico. Esse efeito (hipertensão) é observado mais frequentemente quando a via de administração é a intravenosa.

Recentemente, foram relatados cerca de 100 casos de aplasia eritroide pura na Europa. Essa complicação foi associada à formulação europeia da epoetina- α , em que os pacientes produzem anticorpos neutralizantes antiepoetina, o que parece estar associado a uma imunogenicidade diferente da formulação europeia. Até o momento, não foi registrado nenhum caso de aplasia eritroide em pacientes em uso de darbepoetina- α .

4. Resistência à epoetina — A resistência à epoetina- α é observada principalmente em pacientes com DRT em diálise, todavia, hoje está sendo também verificada em pacientes com DRC; é definida como a necessidade de > 150 unidades/kg de epoetina- α 3 vezes por semana ou refratariedade a uma dose estável anterior, permitindo uma queda do nível de hemoglobina abaixo da faixa-alvo. Embora os relatos variem, cerca de 5 a 10% dos pacientes com DRT podem ser considerados resistentes, não se sabe o número de pacientes com DRC que estariam nesta categoria, porém os números podem ser mais altos devido ao estado “inflamatório” crônico persistente desses pacientes.

D. Resistência à eritropoietina

1. Deficiência de ferro — Conforme anteriormente assinalado, a deficiência de ferro constitui a causa mais comum de resistência. A saturação do ferro sérico, ferritina e transferrina devem ser verificadas com frequência para evitar esta condição. A comprovação de reservas adequadas de ferro também permite que a epoetina- α seja administrada de modo custo-efetivo.

2. Infecção e inflamação — Constituem as segundas condições mais comuns que levam a uma hiporresponsividade do paciente à epoetina- α . Os mediadores da inflamação [fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1)] causam diretamente hiporresponsividade à epoetina. Os pacientes devem ser cuidadosamente examinados à procura de condições capazes de resultar em processos inflamatórios crônicos.

3. Hiperparatireoidismo — O hiperparatireoidismo grave sem tratamento, apesar de ser uma causa bem menos comum de resistência com a disponibilidade de múltiplos análogos da vitamina D e cinacalcete, pode resultar em fibrose da medula óssea. Infelizmente, a relação entre os níveis séricos de PTH não se correlaciona diretamente com a dose necessária de epoetina e a resistência.

4. Hemoglobinopatias — A anemia falciforme responde pela maioria dos pacientes com hemoglobinopatias que apresentam resistência. O tratamento com altas doses de epoetina- α apresenta resultados mistos com esse distúrbio e, com frequência, não atinge os níveis-alvo de hemoglobina.

5. Talassemia — Os casos restantes de hemoglobinopatias resistentes são atribuídos à talassemia, que responde ao tratamento com altas doses de epoetina- α .

6. Deficiência de cofatores e desnutrição — A deficiência de cofatores e a desnutrição devem levar a rigorosa monitoração por parte do médico, que deve considerar a diálise, particularmente no paciente idoso, que pode escamotear sintomas urêmicos. A anorexia constitui um sintoma sutil e precoce de uremia. A queda dos níveis séricos de albumina e/ou a deficiência de folato ou vitamina B₁₂ exigem rigorosa observação e tratamento (diálise), visto que estão diretamente relacionadas com a mortalidade de pacientes em diálise.

► Prognóstico

Continuando as expectativas de tratamento tanto por parte do que cobre as despesas quanto do paciente, é necessário proceder a uma investigação mais rigorosa dos distúrbios cujo tratamento leva a um melhor desfecho. Quanto mais acionável for um parâmetro do tratamento, mais provavelmente será o médico responsável pela sua identificação e utilização. Existe considerável literatura a respeito da relação da anemia com a DRC, a crescente população de pacientes com DRC e anemia, bem como a relação da anemia com a mortalidade cardiovascular. Tendo em vista esse conhecimento, somado à disponibilidade de fatores de estimulação da eritropoiese altamente efetivos e estratégias posológicas, a identificação e tratamento da anemia na DRC é de suma importância no atendimento dessa população de risco.

Bonomini M *et al.*: Uremic toxicity and anemia. *J Nephrol* 2003;16:21.

Provenzano R *et al.*: Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol* 2005;64:113.

19

Doença cardiovascular na doença renal crônica

Nadia Zalunardo, MD, FRCPC, e Adeera Levin, MD, FRCPC



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A doença cardiovascular (DCV) é altamente prevalente em pacientes com doença renal crônica (DRC), constituindo a causa mais comum de morte nesta população.
- ▶ As manifestações da DCV na DRC são variáveis, consistindo em hipertrofia ventricular esquerda, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica.
- ▶ Os fatores de risco cardíacos tanto tradicionais quanto não tradicionais (ou “relacionados com a uremia”) são comuns na DRC.
- ▶ Os médicos devem manter um alto índice de suspeita quanto à DCV em pacientes com DRC, mesmo quando a apresentação é atípica.
- ▶ Nos pacientes com DRC, recomenda-se uma abordagem agressiva para o diagnóstico e tratamento da DCV.

▶ Considerações gerais

A DCV é altamente prevalente em pacientes com DRC, constituindo a causa mais comum de morte nesta população. É importante ressaltar que os pacientes com comprometimento da função renal tendem mais a morrer do que evoluir para a doença renal terminal (DRT), exigindo terapia renal substitutiva, e os que chegam a ser tratados com diálise apresentam uma taxa de mortalidade desconcertante de cerca de 20% por ano. Nos pacientes de todas as faixas etárias tratados com diálise, a taxa de mortalidade por DCV ultrapassa de longe a observada na população geral (Fig. 19.1). A diálise tem maior impacto em pacientes mais jovens, cuja taxa de mortalidade por DCV é mais de 100 vezes a de pacientes da mesma faixa etária com função renal normal.

A carga da DCV começa a acumular-se bem antes de o paciente atingir o estágio de DRT. Por exemplo, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tem um aumento de sua prevalência com o declínio da função renal, sendo observada em 75% dos pacientes que iniciam o tratamento com diálise. A cardiopatia

isquêmica (CI) e insuficiência cardíaca também se desenvolvem precocemente, ocorrendo em 40 e 35% dos pacientes submetidos à diálise, respectivamente. Publicações recentes demonstraram um profundo impacto da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 mL/min sobre as taxas de eventos cardiovasculares.

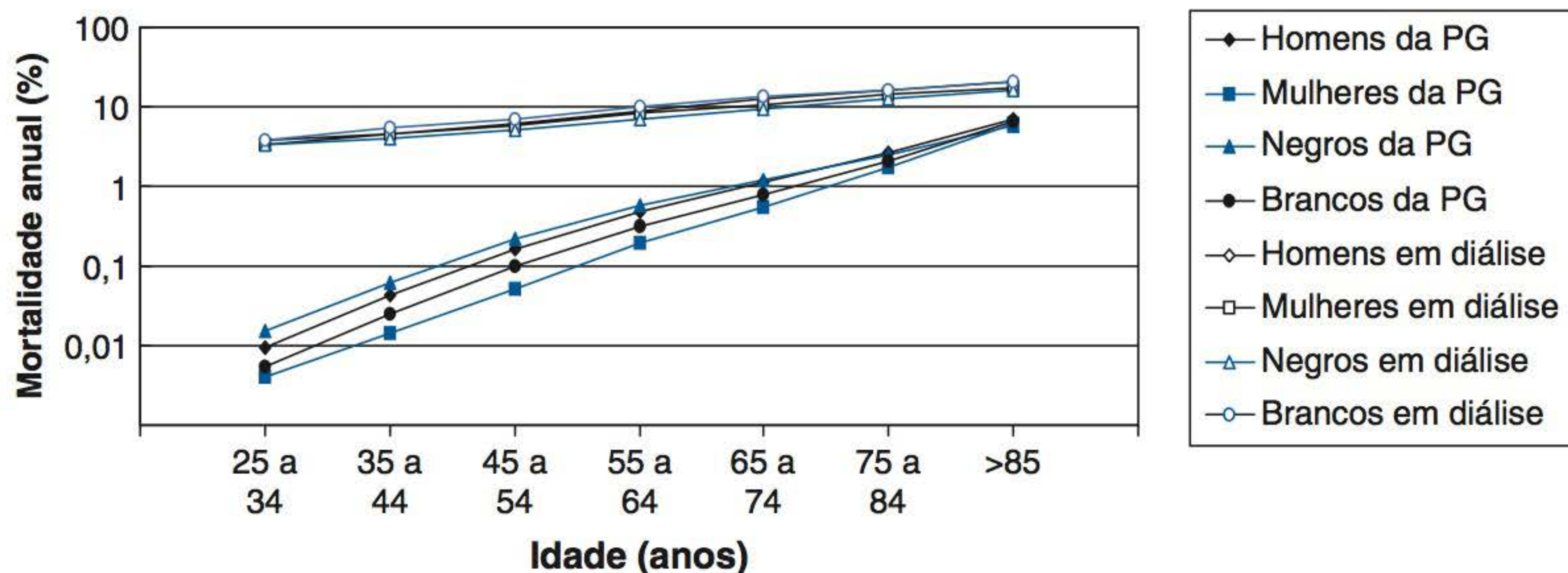
Nestes últimos anos, tanto a National Kidney Foundation (NKF) quanto a American Heart Association (AHA) recomendaram que os pacientes com DRC sejam incluídos no grupo de maior risco para o desenvolvimento de DCV. Entretanto, embora tenha havido uma melhora na identificação do estado de alto risco, ainda faltam, em grande parte, evidências de estudos clínicos mostrando o benefício das intervenções destinadas a reduzir o risco de DCV na população de pacientes com DRC.

As recomendações da NKF para a avaliação e tratamento da DCV em pacientes submetidos à diálise foram publicadas em abril de 2005. O aspecto essencial dessas diretrizes é a recomendação de uma abordagem agressiva para o diagnóstico e tratamento dos pacientes com DRT devido ao elevado risco de DCV em tal grupo de pacientes.

O espectro da DCV na DRC é amplo, abrangendo anormalidades do coração e vasos sanguíneos, como HVE, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cardiopatia valvar, pericardite, arritmias cardíacas, cardiopatia isquêmica e doença vascular periférica (DVP). Este capítulo enfoca os distúrbios mais comuns e responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade em pacientes com DRC: a HVE, CI, insuficiência cardíaca e DVP. Neste capítulo, o termo DRC é empregado de modo genérico para referir-se a pacientes com todos os graus de disfunção renal, incluindo aqueles em tratamento com diálise. São feitos comentários sobre determinados subgrupos de pacientes (p. ex., pacientes pré-diálise ou pacientes com DRT).

Go AS *et al.*: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296. [PMID: 15385656]

Keith DS *et al.*: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659. [PMID: 15037495]



▲ **Fig. 19.1** Mortalidade por doença cardiovascular em pacientes submetidos à diálise, por idade, sexo e raça, em comparação com a população geral (PG). (Reproduzida, com autorização, de Foley RN *et al.*: The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32:S112.)

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;45 (4 Suppl. 3):S16. [PMID: 15806502]

Manjunath G *et al.*: Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney Int 2003;63:1121. [PMID: 12631096]

Sarnak MJ *et al.*: American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108:2154. [PMID: 14581387]

► Patogenia

A. Fatores de risco cardiovasculares na doença renal crônica

Os fatores de risco tanto tradicionais quanto não tradicionais têm sido discutidos na literatura como fatores contribuintes para a elevada taxa de DCV na DRC (Quadro 19.1). Certamente, os fatores de risco cardíacos tradicionais são altamente prevalentes nesses pacientes e incluem idade avançada, diabetes melito, hipertensão, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e HVE. Todavia, é preciso reconhecer a complexidade da relação entre alguns fatores de risco cardiovasculares tradicionais e a taxa de mortalidade global da DRT. Por exemplo, foi observada uma curva de mortalidade de “epidemiologia reversa” ou “em forma de U”, em que pacientes com DRT que apresentam baixos níveis de colesterol e pressão arterial baixa apresentam paradoxalmente maior mortalidade. Formulou-se a hipótese de que esse aumento da mortalidade pode refletir uma desnutrição subjacente e/ou inflamação (no caso dos baixos níveis de colesterol), bem como miocardiopatia avançada (no caso da pressão

arterial baixa). Por conseguinte, os benefícios das estratégias tradicionalmente empregadas para combater a DCV na população geral, como a redução do colesterol e da pressão arterial, podem ser questionados no contexto da doença renal.

Além disso, há evidências cumulativas de que uma redução da TFG por si só constitui um fator de risco independente para a DCV. É possível que a TFG mais baixa esteja associada a fatores de risco não tradicionais ou “urêmicos”, ou indique a existência desses fatores. Tais fatores de risco não tradicionais, listados no Quadro 19.1, incluem anemia, anormalidades do metabolismo do cálcio e fósforo, inflamação, fatores protrombóticos, estresse oxidativo e talvez hiper-homocisteinemia, bem como níveis elevados de lipoproteína (a). Todavia, apesar de forte associação entre esses fatores e a DCV nos estudos epidemiológicos, nenhuma relação causal foi comprovada, tampouco os estudos intervencionais conduzidos demonstraram mudanças nos desfechos com o tratamento das referidas anormalidades.

Nos pacientes com função renal residual (os que ainda não estão em diálise), a questão da proteinúria e do risco cardiovascular merece um comentário específico. Em primeiro lugar, a microalbuminúria está associada a maior risco de eventos cardiovasculares em indivíduos tanto diabéticos quanto não diabéticos mesmo na ausência de insuficiência renal. Os pacientes com microalbuminúria frequentemente exibem maior prevalência dos fatores de risco cardíacos tradicionais, acreditando-se também que a microalbuminúria possa ser um marcador de disfunção endotelial generalizada ou inflamação. Em segundo lugar, os indivíduos com síndrome nefrótica apresentam maior risco de infarto do miocárdio (IM). Entre as possíveis explicações, sabe-se que a hiperlipidemia, hipercoagulabilidade e hipertensão mostram-se comuns na síndrome nefrótica, podendo contribuir para o maior risco de CI. Além disso, publicações recentes descreveram associações bem-definidas entre proteinúria e maiores taxas de DCV em todos os níveis de disfunção renal.

Tendo em vista a carga documentada da DCV na DRC, a associação com desfechos adversos em pacientes nos quais as duas coexistem, e as explicações biologicamente plausíveis quanto ao

Quadro 19.1 Fatores de risco cardiovasculares tradicionais e não tradicionais na doença renal crônica

Fatores de risco tradicionais	Fatores não tradicionais
Idade avançada	Albuminúria
Sexo masculino	Homocisteína
Hipertensão	Lipoproteína isoformas (a) e apo (a)
Nível mais elevado de LDL-colesterol	Remanescentes de lipoproteína
Nível mais baixo de HDL-colesterol	Anemia
Diabetes	Metabolismo anormal do cálcio/fosfato
Tabagismo	Sobrecarga de volume do líquido extracelular
Inatividade física	Desequilíbrio eletrolítico
Menopausa	Estresse oxidativo
História familiar de doença cardiovascular	Inflamação (proteína C reativa)
Hipertrofia ventricular esquerda	Desnutrição
	Fatores trombogênicos
	Distúrbios do sono
	Alteração do equilíbrio óxido nítrico/endotelina

LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

Reproduzido, com autorização, de Sarnak MJ *et al.*: American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154.

impacto dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais em populações com DRC, é importante que o médico compreenda a complexidade desta área, o que já é conhecido e onde existem lacunas em tal conhecimento.

B. Hipertrofia ventricular esquerda

O trabalho realizado pelo VE em cada ciclo cardíaco é igual ao produto da pressão ventricular pelo volume sistólico. Na doença renal, o trabalho do VE se mostra aumentado devido à sobrecarga de pressão e volume. A hipertensão, arteriosclerose e estenose aórtica contribuem para a sobrecarga de pressão, ocorrendo sobrecarga de volume em consequência de determinados fatores, como anemia, aumento do volume de líquido extracelular e fístula arteriovenosa. Esses fatores e potencial-

mente outros, como o hiperparatireoidismo e “ambiente urêmico”, contribuem para a HVE, um fator de risco independente para a mortalidade em todos os pacientes com DRC, independente da realização de diálise.

A HVE que ocorre inicialmente como resposta adaptativa a estímulos fisiológicos (pressão ou volume) acaba se tornando mal-adaptativa. Em nível celular, os miócitos metabolicamente ativos começam a sofrer déficit energético, em parte devido à isquemia, resultando em morte celular. Além disso, os fibroblastos cardíacos proliferam, expandindo a matriz extracelular do miocárdio e causando fibrose miocárdica. Do ponto de vista funcional, o ventrículo hipertrofiado torna-se rígido, comprometendo o relaxamento e resultando principalmente em disfunção diastólica, pelo menos no início. Tais alterações podem explicar, em parte, a alta prevalência de insuficiência cardíaca no referido grupo de pacientes.

C. Insuficiência cardíaca

É comum na DRC, ocorrendo em cerca de 33% dos pacientes em diálise, os quais podem apresentar disfunção sistólica, disfunção diastólica ou ambas. A patogenia da insuficiência cardíaca é multifatorial, com contribuições da HVE, CI, cardiopatia valvar e outras anormalidades do estado urêmico, como a expansão crônica do volume de líquido extracelular, distúrbios no metabolismo de íons divalentes, anemia e fístulas arteriovenosas (AV).

D. Doença vascular: aterosclerose e arteriosclerose

Existem dois tipos gerais de doença vascular arterial na DRC: a aterosclerose e arteriosclerose. A aterosclerose é uma doença da íntima, caracterizada por placas e oclusão vascular. Os vasos mais comumente acometidos são as artérias de calibre médio, como artérias coronárias, femorais e carótidas. Existem muitos fatores que contribuem para a aterosclerose, incluindo alta prevalência dos fatores de risco cardíacos, como idade avançada, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica.

Os pacientes com DRC também apresentam alta prevalência de arteriosclerose ou enrijecimento das artérias, que pode ocorrer na presença ou ausência de aterosclerose significativa. Embora ocorra normalmente com o envelhecimento, o processo parece ser acelerado na doença renal. A íntima e média das artérias elásticas de grande calibre, como a aorta e artéria carótida comum, são acometidas em particular. A parede do vaso é remodelada, sofrendo espessamento, tornando-se rígida e reduzindo a complacência. Esses vasos rígidos contribuem para as alterações hemodinâmicas, como o aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica e, em consequência, pressão do pulso alargada, bem como aumento da velocidade da onda do pulso. A pressão arterial sistólica elevada aumenta a pós-carga do VE, contribuindo para HVE, e a pressão diastólica reduzida compromete a perfusão das artérias coronárias, bem como contribui para a isquemia do miocárdio. Dados recentes de pacientes em diálise e pré-diálise confirmaram a associação entre uma pressão do pulso elevada, que constitui manifestação clínica do enrijecimento arterial, e desfechos adversos.

Um fator contribuinte para o endurecimento arterial na doença renal que recentemente recebeu alguma atenção é a calcificação da íntima e média desses vasos. Foi observado que tal calcificação constitui um aspecto essencial da doença arterial na DRC, especialmente na DRT. A calcificação é mais extensa e observada muito mais precocemente em pacientes com DRT do que na população geral. As anormalidades do metabolismo mineral ósseo, como elevações dos níveis séricos de fósforo, e produto cálcio \times fósforo, entre outros fatores, estão intimamente envolvidas na promoção da calcificação vascular.

Esta contribuição singular de fatores específicos da calcificação arterial e enrijecimento arterial medido, juntamente com a anemia (também comum na DRC), pode explicar, em parte, a alta prevalência da DCV em pacientes com DRC.

Giachelli CM: Vascular calcification: *in vitro* evidence for the role of inorganic phosphate. J Am Soc Nephrol 2003;14(9 Suppl. 4):S300. [PMID: 12939385]

Giachelli CM: Vascular calcification mechanisms. J Am Soc Nephrol 2004;15:2959. [PMID: 15579497]

London GM: Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. J Am Soc Nephrol 2003;14(Suppl. 4):S305. [PMID:12939386]

London GM: Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial 2003;16:85. [PMID:12641870]

Moe SM *et al.*: Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. Kidney Int 2003;63:1003. [PMID: 12631081]

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Hipertrofia ventricular esquerda — Pode ser assintomática, ou o paciente pode apresentar disfunção diastólica, discutida de modo mais pormenorizada na próxima seção.

Ao exame físico, é comum haver hipertensão. Deve-se dispensar uma atenção particular à pressão do pulso como medida representativa do endurecimento arterial, em que os “valores normais” são < 40 a 60 mmHg. A palpação pré-cordial pode revelar um impulso ventricular esquerdo pronunciado e o *ictus cordis* sustentado e difuso. À ausculta, pode-se ouvir uma quarta bulha cardíaca.

Devido à falta de sensibilidade dos sintomas e achados no exame físico, a ecocardiografia é habitualmente usada para o diagnóstico e acompanhamento clínico dos pacientes com HVE.

2. Insuficiência cardíaca — Pode ocorrer insuficiência cardíaca em consequência de disfunção sistólica, disfunção diastólica ou ambas. Pode ser assintomática, ou o paciente pode apresentar dispneia, ortopneia, dispneia noturna paroxística, redução da tolerância ao exercício e expansão progressiva do volume de líquido extracelular. Além disso, os pacientes com disfunção VE submetidos à hemodiálise frequentemente toleram pouco os tratamentos dialíticos, podendo ocorrer episódios de hipotensão intradialítica.

Ao exame físico, os sinais de insuficiência cardíaca consistem em congestão vascular pulmonar, como distensão venosa jugular e crepitações devido ao edema pulmonar. A HVE constitui a causa mais comum da disfunção diastólica na DRC, devendo esperar que esses pacientes tenham os achados cardíacos discutidos naquela seção. Entretanto, os achados em pacientes com insuficiência cardíaca predominantemente sistólica incluem cardiomegalia, que se manifesta pelos deslocamentos inferior e lateral do *ictus cordis*, bem como uma terceira bulha cardíaca na ausculta.

Devido à falta de sensibilidade do exame físico, a ecocardiografia é habitualmente usada para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Além de avaliar a função e geometria do ventrículo esquerdo, a ecocardiografia também tem a vantagem de fornecer outras informações úteis, como cardiopatia valvar, que também pode contribuir para a disfunção ventricular esquerda.

3. Cardiopatia isquêmica — O principal sintoma da isquemia cardíaca é a angina, que pode ser acompanhada de sintomas de ICC. Na DRC, a alta proporção de pacientes com diagnóstico concomitante de diabetes melito indica a possível ocorrência de apresentações atípicas da isquemia cardíaca, como dispneia sem dor torácica. Além disso, os pacientes com DRC podem apresentar episódios de isquemia cardíaca silenciosa. Por exemplo, foi observada uma depressão do segmento ST assintomática durante tratamentos com hemodiálise.

Os achados do exame físico na isquemia cardíaca aguda podem ser relativamente escassos. Podem ser observados sinais de insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita, dependendo do tamanho e localização do território vascular afetado. Em geral, o diagnóstico de síndrome coronária aguda (SCA) baseia-se nos achados laboratoriais, como determinações seriadas das enzimas cardíacas e eletrocardiograma (ECG).

Na população de pacientes com DRC, diversos fatores podem interferir no diagnóstico oportuno de CI, como diabetes, apresentações atípicas e falta de utilidade relativa de exames específicos em pacientes submetidos a diálise. Por conseguinte, é imperativo ter um alto índice de suspeita em pacientes com alto risco de DCV.

4. Doença vascular periférica — A DVP, que também resulta do processo aterosclerótico, é comum na DRC. Os sinais e sintomas dependem do território vascular afetado. A doença da artéria carótida provoca alterações neurológicas durante um ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral. Quando as artérias que suprem os membros inferiores são acometidas, pode ocorrer claudicação intermitente com o esforço. Entretanto, considerando a pouca tolerância ao exercício na população geral de pacientes com DRC, este sintoma provavelmente carece de sensibilidade. A isquemia crônica das pernas resulta em alterações cutâneas, queda dos pelos e atrofia muscular. Outros sinais incluem palidez, redução ou ausência dos pulsos e sopros. Sem tratamento, podem ocorrer ulceração da pele e gangrena quando a isquemia se torna crítica.

A chave para o diagnóstico de DVP consiste na avaliação seriada da função arterial periférica através de exame clínico e investigação laboratorial. A relutância em avaliar a DVP em um momento oportuno pode ter levado a um aumento da morbidade e mortalidade nessa coorte particular de pacientes.

B. Achados laboratoriais

1. Doença cardíaca

A. TROPONINAS CARDÍACAS — As troponinas fazem parte do aparelho contrátil dos miócitos tanto no músculo cardíaco quanto no esquelético. Consistem em três subunidades: a troponina C, troponina T e troponina I. As troponinas C cardíacas e esqueléticas são idênticas, a troponina T (cTnT) e troponina I (cTnI) cardíacas codificadas por genes diferentes de seus correspondentes esqueléticos, e as moléculas também se mostram diferentes. Os ensaios atualmente usados para a detecção da cTnT e cTnI são específicos da troponina liberada pelo músculo cardíaco, sendo também altamente sensíveis mesmo a pequenos graus de lesão miocárdica. O grau de elevação da troponina em pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA) fornece importante informação quanto ao prognóstico mesmo na disfunção renal. Por esses motivos, a cTnT e cTnI constituem os marcadores preferidos para o diagnóstico de lesão cardíaca aguda.

A interpretação da concentração das troponinas cardíacas no contexto da DRT é complicada pelo fato de que os níveis, particularmente os da cTnT, podem estar elevados em indivíduos aparentemente assintomáticos. Os motivos das elevações da troponina na ausência de sintomas cardíacos e o significado desses níveis ainda são controversos, porém o achado de uma concentração elevada de troponina em paciente com DRT não pode ser necessariamente descartado como resultado falso positivo, mesmo que não acompanhado de sintomas cardíacos.

O que está ainda menos claro é por que as elevações assintomáticas da troponina na DRT são observadas mais frequentemente com a cTnT do que com a cTnI. As explicações propostas incluem diferenças nos padrões de liberação dos miócitos cardíacos lesados, meia-vida circulante e dialisância, além das características particulares dos próprios ensaios.

A despeito dessas controvérsias e incertezas, os pacientes com insuficiência renal e suspeita de SCA devem ser acompanhados com avaliações seriadas das troponinas cardíacas. A elevação dos níveis de troponina com o decorrer do tempo sugere lesão aguda, especialmente quando acompanhada de outros sintomas cardíacos ou alterações do ECG. Um nível elevado, porém que não sofre alteração, pode não indicar lesão aguda, mas tem implicações quanto ao prognóstico em pacientes com DRT. Por outro lado, a obtenção de resultados “normais” ou “negativos” seriados possui um excelente valor preditivo negativo, por conseguinte se mostra útil para excluir a SCA.

B. EXAMES DE IMAGEM CARDÍACA

(1) Eletrocardiografia — Todos os pacientes com suspeita de SCA devem ser avaliados com ECG. Entretanto, a interpretação pode ser complicada por anormalidades preexistentes no traçado de base. Na ausência de isquemia cardíaca aguda, a morfologia do segmento ST-T pode ser alterada por HVE, distúrbios eletrolíticos e medicações, como digoxina. No paciente com possível isquemia cardíaca, a obtenção de um ECG antigo para comparação pode ser extremamente útil. Além das anormalidades do exame basal, espera-se que as alterações isquêmicas tenham o mesmo aspecto do que em indivíduos sem doença renal.

(2) Prova de esforço em esteira — No rastreamento para doença arterial coronária (DAC), a detecção de isquemia induzida por exercício na prova de esforço em esteira possui utilidade limitada na insuficiência renal. Com frequência, os pacientes são incapazes de atingir a frequência cardíaca-alvo por motivos que incluem baixa tolerância ao exercício, neuropatia autônoma e uso de medicações que comprometem a resposta cronotrópica ao exercício, como β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Contudo, as anormalidades do ECG em repouso comprometem ainda mais a sensibilidade e especificidade de tal prova. Por esses motivos, o teste de estresse farmacológico é geralmente preferido na insuficiência renal.

(3) Ecocardiografia — A ecocardiografia bidimensional tem múltiplas aplicações na população de pacientes com insuficiência renal, podendo ser realizada para avaliar anormalidades da estrutura cardíaca, como HVE e cardiopatia valvar, além de fornecer uma boa estimativa das funções VE sistólica e diastólica. Idealmente, os pacientes submetidos à diálise devem estar o mais próximo possível de seu peso seco estimado por ocasião desse exame, ou pelo menos efetuar exames ao mesmo tempo no ciclo de diálise para fins comparativos.

A ecocardiografia de estresse com dobutamina (EED) pode ser usada como exame de rastreamento não invasivo para a cardiopatia isquêmica. Os estudos na população de pacientes com insuficiência renal são limitados em número, e as comparações entre estudos mostram-se difíceis devido a inconsistências na metodologia empregada. De modo global, a EED parece ser um exame de triagem útil, porém imperfeito, para a DAC na DRC.

(4) Cintigrafia nuclear — Tem aplicações semelhantes às da ecocardiografia em pacientes com doença renal: avaliação da função ventricular, rastreamento para DAC e previsão de eventos cardíacos futuros.

Para o rastreamento da isquemia miocárdica, injeta-se um radionuclídeo, e a presença de defeitos de perfusão fixos ou reversíveis é detectada através da comparação das imagens cardíacas de tomografia computadorizada com emissão fotônica única (SPECT) em repouso e após esforço (exercícios ou farmacológico). O dipiridamol é um agente farmacológico que atua bloqueando a captação celular de adenosina, aumentando, assim, os seus níveis e causando vasodilatação. Em pacientes com acentuado comprometimento da função renal, os níveis basais de adenosina ficam elevados, por conseguinte pode ocorrer uma resposta vasodilatadora reduzida à administração exógena de dipiridamol, produzindo potencialmente um resultado falso negativo.

Vários estudos avaliaram o uso da cintigrafia nuclear em pacientes com insuficiência renal, todavia os resultados relatados são variáveis provavelmente devido a inconsistências na metodologia empregada. À semelhança da EED, a cintigrafia nuclear parece ser um exame de rastreamento moderadamente útil, porém subótimo, para a DAC nesse grupo de pacientes.

Tanto a cintigrafia com tálcio quanto a EED possuem implicações prognósticas na população de pacientes com insuficiência renal. Em recente meta-análise desses estudos de perfusão miocárdica para a estratificação do risco cardíaco entre pacientes com DRT candidatos a transplante renal ou de rim-pâncreas, os pacientes com exames positivos, quando comparados com pa-

cientes com resultados negativos, apresentaram um risco relativo de infarto do miocárdio de 2,73 e de morte cardíaca de 2,92 após o transplante.

No momento, não existe literatura para orientar a escolha entre cintigrafia nuclear e EED para o rastreamento da DAC na DRC, tampouco há estudos comparando diretamente as duas modalidades. Por conseguinte, é razoável considerar a experiência, a disponibilidade e o custo para orientar a escolha do exame.

(5) Tomografia computadorizada — A TC por feixes de elétrons (EBCT) e TC helicoidal podem ser usadas para avaliar o grau de calcificação das artérias coronárias (CAC). Na população geral, em que a calcificação ocorre na íntima em associação a depósitos ateroscleróticos, foi constatado que os escores de CAC se correlacionam com a carga de placas na angiografia e previsão de futuros eventos cardíacos. Todavia, a sua utilidade em populações com DRC não é tão bem-definida.

A calcificação vascular tanto da íntima quanto da média é comum na insuficiência renal. Os escores de CAC de pacientes com DRC, em particular, frequentemente são várias vezes maiores que os encontrados na população geral. Entretanto, a TC não consegue diferenciar entre a calcificação da íntima e a da média, havendo relatos divergentes quanto à existência de uma correlação entre os escores da CAC e a carga de placas ateroscleróticas. Além disso, os dados demonstram uma associação entre escores mais altos de CAC e mortalidade na DRT, mas ainda existem controvérsias quanto à utilidade desse exame nos cuidados clínicos de rotina ou como parâmetro de avaliação final em estudos clínicos. Até que sejam conduzidos estudos a longo prazo e intervencionais apropriados, a TC não é recomendada como exame de triagem para a DAC na população de pacientes com DRC.

(6) Angiografia coronária percutânea — A CI constitui mais comumente o resultado de DAC aterosclerótica, já uma proporção substancial de pacientes com DRC apresenta isquemia cardíaca sem estenose significativa das artérias coronárias. É provável que esses pacientes, particularmente aqueles com HVE, tenham insuficiência microvascular, limitando a perfusão do miocárdio e causando isquemia.

O padrão clássico para o diagnóstico de DAC é a angiografia; que, entretanto, em virtude de seu custo e potencial de morbidade, não é prática como exame de rastreamento. Em geral, a angiografia é reservada aos pacientes cujos exames de rastreamento não invasivos são positivos, para aqueles que apresentam SCA ou os com DAC conhecida que desenvolveram sintomas recorrentes apesar do tratamento ótimo.

Nos pacientes pré-diálise, a angiografia pode agravar a função renal, causando nefropatia por contraste ou embolização de colesterol. Os exames invasivos só devem ser realizados após cuidadosa consideração de sua necessidade e se os resultados forem alterar o tratamento do paciente. Em geral, a nefropatia por contraste provoca um declínio transitório e reversível da função renal, e hoje, com a disponibilidade de meios de contraste de baixa osmolalidade, tecnologia avançada e algumas evidências de efeitos renoprotetores de agentes específicos, o risco pode ser menor do que o anteriormente descrito. Por outro lado, o declínio da função renal causado por êmbolos de colesterol é habi-

tualmente permanente, podendo tornar pacientes com estágios mais iniciais de DRC dependentes da diálise.

2. Doença vascular periférica — Em geral, a abordagem inicial para investigar a DVP consiste em exame não invasivo, como se faz na população geral. O índice tornozelo-braço (ITB) (em repouso, mais ou menos após exercício) é um exame simples que pode ser realizado no consultório do médico para confirmar a suspeita de DVP. Um ITB < 0,90 sugere DVP, sendo indicadas investigações adicionais com pressões segmentares dos membros, pletismografia e várias técnicas de ultrassom ou angiorressonância magnética.

Em geral, a angiografia convencional é realizada em pacientes com isquemia significativa, como parte da investigação para procedimento de revascularização em candidatos apropriados.

Aviles RJ *et al.*: Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2407. [PMID: 12087140]

Beciani M *et al.*: Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:942. [PMID: 1286669]

deFilippi C *et al.*: Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353. [PMID: 12865376]

Haydar AA *et al.*: Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2307. [PMID: 15213315]

Lamb EJ *et al.*: The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 1):1. [PMID: 14713380]

Moe SM *et al.*: Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2387. [PMID: 15252163]

Rabbat CG *et al.*: Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:431. [PMID: 12538744]

Saw J *et al.*: Coronary artery disease in chronic kidney disease patients: assessing the evidence for diagnosis, screening and revascularization. *Can J Cardiol* 2004;20:807. [PMID: 15229763]

Sharples EJ *et al.*: Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:313. [PMID: 14750097]

► Prevenção e tratamento

A. Hipertrofia ventricular esquerda

A HVE é um preditor independente de morbidade e mortalidade em pacientes com DRT. O crescimento do VE começa precocemente na DRC e está associado a diversos fatores de risco potencialmente modificáveis, como anemia e hipertensão. A regressão parcial da HVE tem sido associada a uma redução da mortalidade em estudos observacionais, porém os estudos randomizados ainda não demonstraram isso de modo convincente.

É possível que a prevenção primária da HVE através de tratamento mais precoce dos fatores de risco constitua melhor abordagem, entretanto existe uma escassez de dados randomizados sustentando essa possibilidade. As seções seguintes delineiam as evidências atuais para a prevenção e tratamento da HVE, com enfoque no tratamento da anemia e hipertensão.

1. Anemia — Nos estudos observacionais realizados, o declínio da hemoglobina, particularmente para < 10 a 11 g/dl está associado ao desenvolvimento de HVE e aumento da mortalidade cardiovascular. Estudos não controlados também mostraram que o tratamento da anemia está associado a uma regressão parcial da HVE e redução da mortalidade. Infelizmente, os dados disponíveis dos estudos clínicos controlados randomizados são menos convincentes. Embora certamente haja melhora na qualidade de vida e capacidade de realizar exercícios, não existem evidências conclusivas de que os níveis de hemoglobina > 10 a 11 g/dl possam melhorar a HVE e outros desfechos clínicos importantes, como eventos cardiovasculares e mortalidade.

Os estudos clínicos randomizados preliminares enfocaram a evolução das anormalidades estruturais do VE na população de pacientes com DRT apresentando doença cardíaca assintomática preexistente. Os achados sugerem que a normalização da hemoglobina não leva à regressão da HVE estabelecida, entretanto pode haver prevenção da dilatação VE com a normalização dos níveis de hemoglobina.

A população de pacientes pré-diálise também foi avaliada quanto a alterações nas dimensões cardíacas com o tratamento da anemia. No fim do período de acompanhamento de 2 anos em um estudo de grande porte, não houve diferença entre os dois grupos quanto ao desfecho principal, isto é, uma alteração no índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE). Foi aventada a hipótese de que talvez o desenvolvimento e progressão da HVE não fossem claramente afetados, visto que a verdadeira diferença, observada nos níveis de hemoglobina entre os dois grupos, foi relativamente pequena. Entretanto, outro estudo com planejamento semelhante demonstrou achados similares: ausência de alteração no IMVE com o controle da hemoglobina e outros parâmetros. Existem outros estudos clínicos em andamento para explorar mais minuciosamente os efeitos de vários graus de correção da anemia sobre a estrutura cardíaca em pacientes com DRC ainda não submetidos à diálise.

2. Hipertensão — Na população geral com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial está associada a uma regressão da HVE. Meta-análise avaliando a eficácia relativa de vários agentes anti-hipertensivos verificou que a redução no IMVE era maior com bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), seguidos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos canais de cálcio. Os diuréticos e os β -bloqueadores foram menos efetivos. Além disso, recentemente foi constatado que os BRA podem reduzir a fibrose miocárdica observada na HVE, indicando que estas medicações possuem um efeito direto sobre o miocárdio, além de sua capacidade de reduzir a pressão arterial.

Os dados são limitados na doença renal, porém alguns estudos de pequeno porte sustentam a regressão da HVE quando a hipertensão é tratada com inibição farmacológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), embora esse achado não tenha

sido totalmente consistente. Na maioria dos estudos, é difícil estabelecer o quanto do efeito se deve à redução da pressão arterial em si e o quanto está relacionado com um efeito específico do bloqueio do SRAA. Todavia, devido às evidências científicas básicas e clínicas demonstrando que os inibidores da ECA e BRA estão associados a um atraso na progressão da doença renal e processo fibrótico, bem como a outros benefícios cardiovasculares, esses fármacos são recomendados como agentes anti-hipertensivos de primeira linha na população de pacientes com DRC.

Por fim, o controle da pressão arterial tem sido associado a uma regressão da HVE em estudos observacionais de pacientes em hemodiálise, recebendo hemodiálise noturna ou diária curta, em comparação com a hemodiálise-padrão de 3 vezes por semana.

B. Cardiopatia isquêmica

1. Prevenção primária — Existem poucos estudos clínicos controlados e randomizados conduzidos na população de pacientes com DRC para a prevenção primária da cardiopatia isquêmica. Além disso, os níveis séricos elevados de creatinina constituem frequentemente um critério para a exclusão da população geral dos estudos intervencionais, o que contribui ainda mais para a escassez de dados em pacientes com doença renal. Todavia, tendo em vista que os pacientes com DRC estão incluídos no grupo de maior risco para o desenvolvimento de DCV, parece razoável aplicar as mesmas recomendações gerais de tratamento feitas para os outros pacientes com risco CV semelhante, o que inclui a modificação do estilo de vida, como abandono do tabagismo, realização de atividade física e manutenção do peso corporal ideal. O controle da glicemia nos pacientes diabéticos e tratamento da hipertensão para uma pressão-alvo $< 130/80$ mmHg ($< 140/90$ mmHg na pré-diálise em pacientes submetidos à hemodiálise) também são recomendados pelo grupo Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) para a redução do risco CV na DRC.

O ácido acetilsalicílico tem sido recomendado para a prevenção primária do infarto do miocárdio na população geral, quando o risco de DCV se apresenta elevado. Todavia, essas recomendações baseiam-se nos benefícios CV que superam o risco de eventos hemorrágicos importantes (intracranianos ou gastrointestinais). Embora os indivíduos com DRC tendam ao sangramento, na recente publicação First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-1) Study, foi observado apenas maior risco de episódios de sangramento menor, e não sangramento mais grave, com o uso de ácido acetilsalicílico em baixas doses na DRC. Todavia, os pacientes com insuficiência renal grave, nos quais seria de esperar um maior risco de complicações hemorrágicas, representaram uma minoria nesse estudo. Estudos clínicos bem conduzidos em populações heterogêneas de pacientes tanto em diálise quanto em pré-diálise precisam ser realizados antes que o ácido acetilsalicílico possa ser adotado na prática clínica em uma base rotineira.

Os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas) parecem seguros e efetivos para reduzir os níveis de LDL-colesterol na insuficiência renal, todavia as evidências de seu benefício na população de pacientes com DRC são divergentes, particularmente na prevenção primária da DCV.

Com base em análises de subgrupo e *post hoc*, parece que o tratamento com estatinas pode ser benéfico na prevenção primária em pacientes com DRC leve a moderada. Embora essas análises sejam animadoras, é difícil emitir conclusões firmes sem dados corroborativos de estudos prospectivos bem planejados.

Com efeito, um estudo clínico randomizado prospectivo do tratamento com estatinas para a prevenção primária da DCV em receptores de transplante renal forneceu resultados um pouco menos otimistas com o uso de fluvastatina em pacientes submetidos a transplante renal.

Dados de estudos clínicos prospectivos em andamento deverão ajudar a esclarecer se o uso de estatinas é benéfico na prevenção primária da DCV em pacientes com DRC. Até que sejam obtidos dados desses estudos, as recomendações para o tratamento da dislipidemia provêm de estudos clínicos realizados na população geral e resumidos nas diretrizes do K/DOQI para o tratamento das dislipidemias. Como para outros pacientes de risco muito alto, recomenda-se o tratamento para um nível-alvo de LDL de $< 100 \text{ mg/dL}$ ($2,59 \text{ mmol/L}$). O potencial benefício de reduções ainda mais acentuadas nos níveis de LDL ainda não foi avaliado na DRC.

Apesar da existência de alguns relatos segundo os quais a DRC aumenta o risco de toxicidade das estatinas, os estudos recentemente publicados não confirmam essas observações. Em geral, recomenda-se uma redução da dose inicial na insuficiência renal grave (depuração de creatinina $< 10 \text{ mL/min}$), sendo necessário ter cautela nos receptores de transplante renal devido ao potencial de interações medicamentosas que podem resultar em aumento da toxicidade.

2. Síndromes coronárias agudas — Os pacientes com DRC que apresentam SCA devem ser tratados da mesma maneira que a população geral, tendo em mente que os pacientes com insuficiência renal grave geralmente foram excluídos da maioria dos estudos de tratamento. Existem algumas ressalvas importantes com relação ao uso da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e dos antagonistas de GPIIb-IIIa na DRC. Diferente da heparina não fracionada, a depuração da HBPM é primariamente renal, de modo que a sua eliminação se mostra mais lenta e menos previsível, podendo haver o aumento das complicações hemorrágicas. Por conseguinte, a heparina não fracionada é geralmente preferida para os pacientes com insuficiência renal significativa. Existem alguns relatos de maior risco de sangramento com o uso de antagonistas de GPIIb-IIIa, entretanto seu uso ainda é geralmente recomendado em indivíduos selecionados, podendo ser necessário efetuar um ajuste das doses no caso de algumas das preparações, visto que a sua excreção é parcialmente renal.

3. Prevenção secundária — Devido a uma falta de evidências específicas quanto à população de indivíduos com insuficiência renal, os pacientes com DRC devem receber as mesmas medidas de prevenção secundária utilizadas na população geral, como modificações do estilo de vida (abandono do tabagismo, realização de exercício e manutenção do peso corporal ideal), ácido acetilsalicílico, β -bloqueadores, estatinas, inibidores da ECA e procedimentos de revascularização em candidatos apropriados.

A anemia pode contribuir para a isquemia induzida por exercício e para a exacerbação da angina na DRC. O nível-alvo de hemoglobina atualmente recomendado pelo K/DOQI é de 11 a

12 g/dL em pacientes com CI. Embora possa haver um benefício teórico em atingir um nível “normal” de hemoglobina, um estudo randomizado prospectivo bem conhecido, realizado em pacientes em hemodiálise com história de CI ou ICC mostrou que um hematócrito mais normal (cerca de 40%) estava associado a maior risco de IM não fatal e morte em comparação com o grupo com valor-alvo de hematócrito mais baixo (cerca de 30%).

A revascularização coronária com angioplastia ou cirurgia é algumas vezes necessária em candidatos apropriados com DAC. Quando pacientes com DRC são comparados com a população geral com DAC, os pacientes com insuficiência renal tendem mais a sofrer complicações hemorrágicas após o procedimento e apresentam taxas mais altas de mortalidade hospitalar, bem como menor sobrevida a longo prazo com angioplastia e cirurgia de revascularização. Além disso, as taxas de reestenose após procedimentos endovasculares parecem estar aumentadas com a angioplastia apenas, mas tendem a melhorar quando a angioplastia é acompanhada de colocação de *stent*. O papel dos *stents* farmacológicos na insuficiência renal ainda não foi bem elucidado. Por fim, não há estudos randomizados prospectivos para orientar a escolha do método de revascularização na DRC, mas uma análise retrospectiva dos dados do United States Renal Data System (USRDS) favorece a cirurgia de revascularização em relação à angioplastia em pacientes submetidos à diálise, particularmente naqueles com diabetes. Idealmente, são necessários estudos prospectivos a essa questão.

Em geral, a decisão quanto à revascularização deve ser individualizada e avaliada caso a caso. Infelizmente, a tomada de decisão atual costuma refletir um niilismo terapêutico disseminado por parte da comunidade médica em relação a pacientes com insuficiência renal, o que pode levar a uma postergação de exames e intervenções, tendo um impacto adverso nos desfechos a longo prazo desse grupo de pacientes.

C. Insuficiência cardíaca

As duas variantes da insuficiência cardíaca, a diastólica e a sistólica, podem coexistir em pacientes com DRC. Os pacientes com DRC que apresentam insuficiência cardíaca predominantemente diastólica exibem, com frequência, HVE significativa. Nesse caso, a atenção deve ser direcionada para os fatores contribuintes potencialmente modificáveis: a hipertensão e anemia.

A insuficiência cardíaca sistólica foi extensamente estudada na população geral, porém de forma muito menos detalhada em pacientes com DRC, por conseguinte os estudos na população geral constituem a única base para orientar o tratamento na DRC. A restrição de sal e a diurese constituem a base do tratamento para atingir o estado de euvolemia. Os diuréticos de alça constituem os diuréticos de escolha, mas pode-se acrescentar um tiazídico para potencializar a diurese em pacientes resistentes. Com frequência, é necessária modificação da dose do fármaco em pacientes com TFG $< 60 \text{ mL/min}$. A dose de diuréticos de alça frequentemente precisa ser aumentada, porém as medicações que dependem da excreção renal, como certos β -bloqueadores (p. ex., atenolol) e digoxina, exigem uma redução da dose. É necessário um rigoroso acompanhamento à procura de complicações potencialmente perigosas, que podem ser mais frequentes na DRC, como hiperpotassemia com o uso de inibidores da ECA, BRA ou

antagonistas da aldosterona e cardiotoxicidade com a digoxina. Além disso, o sotalol foi reconhecido como agente antiarrítmico particularmente problemático em pacientes com DRC, devendo o seu uso provavelmente ser evitado.

Os pacientes com DRC têm uma sub-representação em estudos de insuficiência cardíaca, mas estudos observacionais recentes parecem indicar que os pacientes com ICC e BRC leve a moderada obtêm um benefício em termos de redução da mortalidade com o uso de medicações, como os inibidores da ECA e β -bloqueadores.

Por fim, a correção da anemia para um alvo de 11 a 12 g/dl é importante, porém as evidências atuais sugerem que qualquer normalização adicional da hemoglobina pode estar associada a desfechos adversos, pelo menos para os pacientes em hemodiálise com ICC.

D. Doença vascular periférica

A DVP constitui uma significativa fonte de morbidade em pacientes com DRC. O manejo clínico da DVP geralmente é direcionado ao tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, como estilo de vida sedentária, tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia. A revascularização, com intervenção percutânea ou cirurgia de *bypass*, é frequentemente necessária, sendo comuns as amputações.

Como a calcificação constitui um aspecto essencial da patologia vascular da DRC, as tentativas de reduzi-la devem, teoricamente, produzir benefício, atenuando a evolução da doença vascular. Trata-se, hoje, de uma área de pesquisa ativa. Talvez uma rigorosa atenção para o metabolismo mineral ósseo e manutenção de níveis séricos apropriados de cálcio, fósforo e paratormônio, através do uso criterioso de quelantes de fosfato contendo e não contendo cálcio, vitamina D e calcimiméticos, atenuem a progressão da calcificação vascular e melhorem os desfechos clínicos da DRC.

Baigent C *et al.*: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207. [PMID: 12694346]

Baigent C *et al.*: First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473. [PMID: 15754269]

Ciulla MM *et al.*: Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552. [PMID: 15277331]

Coletta AP *et al.*: Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Failure* 2004;6:673. [PMID: 15302018]

Frank H *et al.*: Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:832. [PMID: 15253740]

Furuland H *et al.*: A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:353. [PMID: 12543892]

Holdaas H *et al.*: Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac

outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024. [PMID: 12814712]

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl. 3):S1. [PMID: 12671933]

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI): K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl. 1):S1. [PMID: 15114537]

McAlister FA *et al.*: Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004. [PMID: 14769700]

McMahon LP *et al.*: Slimheart Investigators Group. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1640. [PMID: 15153576]

Pinkau T *et al.*: Coronary revascularization in patients with renal insufficiency: restenosis rate and cardiovascular outcomes. *Am J Kidney Dis* 2004;44:627. [PMID: 15384013]

Roger SD *et al.*: Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148. [PMID: 14694167]

Suzuki H *et al.*: Comparison of the effects of angiotensin receptor antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor, and their combination on regression of left ventricular hypertrophy of diabetes type 2 patients on recent onset hemodialysis therapy. *Ther Apher Dial* 2004;8:320. [PMID: 15274684]

Tonelli M *et al.*: Veteran's Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123. [PMID: 15327407]

Tonelli M *et al.*: Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557. [PMID: 15364796]

Wanner C *et al.*: Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:259. [PMID: 15316128]

► Prognóstico

O prognóstico para os pacientes com DRC que apresentam DCV é uniformemente sombrio. A taxa de mortalidade de pacientes submetidos à diálise é estarrecedora, atingindo 20% por ano, sendo a DCV a causa mais comum. A HVE constitui um fator de risco independente para a mortalidade na DRT. O declínio da TFG está associado a maior taxa de mortalidade após infarto agudo do miocárdio. Em um estudo recente, pacientes com uma TFG estimada > 75 ml/min tiveram uma taxa de mortalidade de 3 anos por IM de 14% em comparação com quase 46% em pacientes com TFG estimada < 45 ml/min. O desfecho para os pacientes com ICC e/ou DVP, em associação a TFG mais baixa, também é muito mais grave do que o observado na população geral.

A base de evidências para o tratamento da DCV na DRC está longe de ser completa. Todavia, hoje parece que os pacientes com DRC e DCV concomitantes tendem a beneficiar-se de muitas das

intervenções realizadas em indivíduos com DCV apenas. Além disso, grande parte de tais intervenções pode ser usada com segurança, realizando monitoração apropriada no contexto da DRC. Entretanto, foi demonstrado consistentemente que os pacientes com DRC tendem menos a receber esses tratamentos potencialmente benéficos em comparação com os pacientes com função renal normal. Essa atitude é denominada “nihilismo terapêutico” por alguns, podendo representar uma contribuição para os desfechos insatisfatórios observados na DCV em pacientes com DRC.

Em resumo, a DCV em pacientes com DRC é prevalente, devendo-se, provavelmente, a uma combinação de fatores de risco tanto tradicionais quanto não tradicionais. Esses fatores estão presentes em graus e duração variáveis durante a vida dos pacientes com redução da TFG, e seus efeitos são provavelmente mais multiplicativos do que aditivos. Os dados atuais que descrevem métodos de investigação e tratamento não fornecem uma

orientação adequada aos médicos que cuidam dos pacientes durante todo o espectro da DRC. Todavia, este capítulo procura sintetizar o estado atual de nosso conhecimento, identificar lacunas na base de evidências e descrever estratégias razoáveis com base nos dados disponíveis.

Tendo em vista o crescente reconhecimento da DRC como fator de risco para DCV, os estudos clínicos em andamento precisam explorar, de maneira mais completa, os mecanismos pelos quais a redução da TFG e tratamento com diálise têm impacto na história natural da DCV. As estratégias terapêuticas são então avaliadas no contexto de uma compreensão mais completa sobre a complexidade desta doença.

Anavekar NS *et al.*: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285. [PMID: 15385655]

20

Osteodistrofia renal

William G. Goodman, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Distúrbios dos metabolismos ósseo e mineral associados à doença renal crônica.
- ▶ Distúrbios esqueléticos associados à disfunção renal.
- ▶ Distúrbios no metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D.
- ▶ Hiperplasia das glândulas paratireoides.
- ▶ Acidose sistêmica, retenção de alumínio e acúmulo de β_2 M no osso e nas articulações.

O rim desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo mineral ao executar funções tanto excretoras quanto endócrinas. Cada um desses componentes fica comprometido à medida que a função renal declina. Em seu sentido mais amplo, o termo osteodistrofia renal abrange todos os distúrbios dos metabolismos ósseo e mineral associados à doença renal crônica (DRC). Todavia, com frequência o termo é empregado de modo mais restrito para descrever os vários distúrbios esqueléticos e suas manifestações histológicas em pacientes com disfunção renal.

Os distúrbios no metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D, as alterações na regulação da síntese e secreção do paratormônio (PTH), bem como os fatores que levam à hiperplasia das glândulas paratireoides constituem os componentes-chave na patogenia da doença óssea renal. Outros fatores patogênicos incluem acidose sistêmica, retenção de alumínio e acúmulo de β_2 -microglobulina (β_2 M) no osso e articulações. As manifestações ósseas da doença óssea renal em cada paciente são determinadas, em última análise, pela interação de um ou mais desses fatores causais.

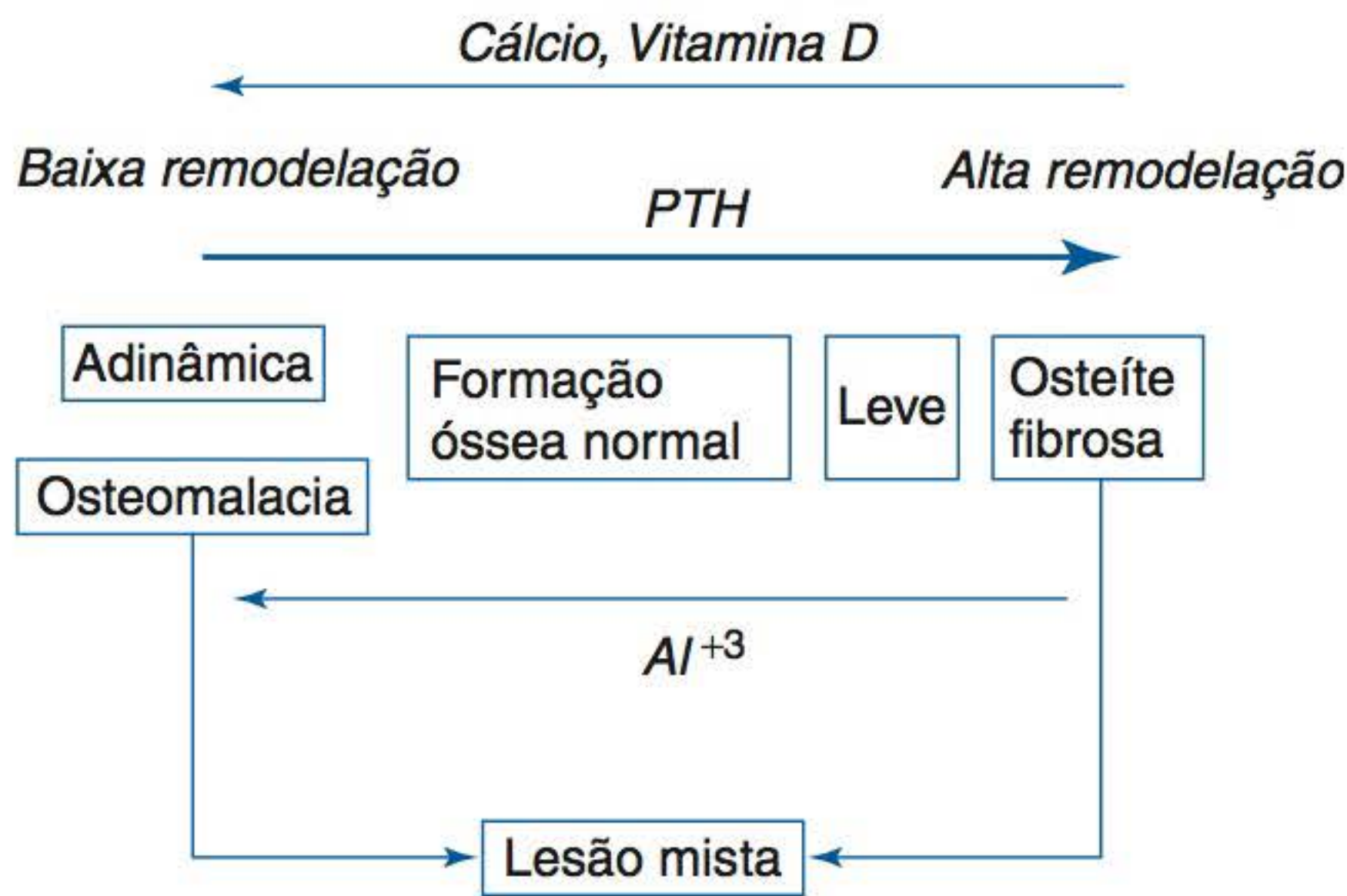
▶ Patogenia

As doenças ósseas renais representam um espectro de distúrbios esqueléticos que vão desde lesões de alta remodelação, sur-

gindo predominantemente em virtude da secreção excessiva de PTH, até lesões de baixa remodelação com etiologia diversa, tipicamente associadas a níveis plasmáticos normais ou reduzidos de PTH (Fig. 20.1). As transições entre os subtipos histológicos são determinadas por um ou mais fatores patogênicos dominantes. Estas alterações podem ser documentadas por biopsia óssea com histologia quantitativa do osso, que representa o método definitivo para o diagnóstico de osteodistrofia renal. Como os níveis plasmáticos de PTH constituem um importante determinante da formação e remodelação ósseas em pacientes com DRC, as alterações na função das glândulas paratireoides desempenham um papel essencial na patogenia e evolução da osteodistrofia renal. Entretanto, outros fatores — como o diabetes, perda óssea relacionada com a idade, osteoporose pós-menopáusia, sexo e raça — vêm sendo reconhecidos cada vez mais como modificadores adicionais potencialmente importantes do metabolismo esquelético e remodelação óssea em pacientes submetidos regularmente à diálise. Tais considerações são particularmente relevantes, tendo em vista a demografia em evolução da população submetida à diálise nos EUA, constituída por um crescente número de indivíduos com mais de 65 anos e indivíduos com diabetes.

A. Doença óssea renal de alta remodelação

Hiperparatireoidismo secundário — Diversos fatores contribuem para os aumentos sustentados dos níveis plasmáticos de PTH e, em última análise, para lesões esqueléticas de alta remodelação em pacientes com insuficiência renal crônica. Entre esses fatores, estão a hipocalcemia, comprometimento na produção renal de calcitriol ou 1,25-diidroxitamina D, resistência do esqueleto às ações calcêmicas do PTH, alterações na regulação da transcrição do gene do pré-pró-PTH, reduções na expressão do receptor de vitamina D (VDR) e receptor-sensor de cálcio (CaSR) nas paratireoides, bem como a hiperfosfatemia devido à menor excreção renal de fósforo.



▲ **Fig. 20.1** Espectro das doenças ósseas renais. PTH, paratormônio.

Como os níveis sanguíneos de cálcio ionizado representam o estímulo mais imediato à secreção de PTH, os distúrbios que levam à hipocalcemia em pacientes com doença renal promovem uma secreção excessiva de PTH. A produção renal de 1,25-diidroxivitamina D contribui para a manutenção dos níveis séricos de cálcio ao promover a absorção intestinal ativa de cálcio, facilitar a liberação de cálcio do osso e aumentar a reabsorção tubular renal de cálcio. Entretanto, os níveis séricos de calcitriol caem progressivamente, à medida que a função renal declina, com efeitos de ampla abrangência sobre a homeostasia mineral. Embora se observe uma variação considerável dos níveis séricos de 1,25-diidroxivitamina D em qualquer nível determinado de função renal, a proporção de pacientes com valores subnormais aumenta com o agravamento da insuficiência renal. Estas alterações são responsáveis, ao menos em parte, pelo comprometimento da absorção intestinal de cálcio e por moderadas reduções das concentrações séricas de cálcio observadas em muitos pacientes com insuficiência renal de moderada a avançada. A menor expressão do VDR nas células epiteliais intestinais pode contribuir para esse distúrbio.

A resistência esquelética às ações calcêmicas do PTH compromete ainda mais a capacidade de manter os níveis séricos de cálcio em pacientes com doença renal avançada. Em consequência, são necessários níveis séricos mais elevados de PTH para induzir a respostas biológicas equivalentes em pacientes com insuficiência renal crônica. As anormalidades no metabolismo da vitamina D e as alterações na expressão do VDR podem contribuir para tal anormalidade.

Como o calcitriol é um potente inibidor da proliferação celular, acredita-se, tradicionalmente, que os distúrbios na produção renal de 1,25-diidroxivitamina D e/ou reduções na expressão do VDR contribuam para a hiperplasia paratireoidiana na DRC. A expressão dos receptores de vitamina D encontra-se acentuadamente reduzida nos tecidos paratireoidianos que exibem um padrão nodular de hiperplasia tecidual, ocorrendo menores reduções nas glândulas com hiperplasia difusa das células principais. Além disso, a extensão do aumento glandular é, em geral, maior na forma nodular da hiperplasia paratireoidiana.

O desenvolvimento e progressão da hiperplasia das glândulas paratireoides constituem um componente criticamente importante do hiperparatireoidismo secundário renal. Estabelecido, é difícil reverter o aumento das paratireoides, visto que a taxa de apoptose no tecido paratireoidiano é muito baixa, tendo a meia-vida das células paratireoidianas sido estimada em mais de 30 anos. A avaliação clínica da função das glândulas paratireoides demonstra que as diferenças no tamanho funcional de tais glândulas são responsáveis, em grande parte, por amplas variações nos níveis plasmáticos basais de PTH em pacientes com insuficiência renal avançada. A secreção de PTH por glândulas paratireoides com aumento maciço de tamanho pode finalmente tornar-se incontrolável devido ao componente não supressível contínuo da liberação de PTH normalmente regulada pelo cálcio, levando ao desenvolvimento de hipercalcemia e doença óssea progressiva em pacientes com DRC avançada.

A retenção de fósforo e hiperfosfatemia são reconhecidas, há muitos anos, como fatores importantes na patogenia do hiperparatireoidismo secundário. O distúrbio pode ser evitado em animais de laboratório com insuficiência renal crônica quando o aporte dietético de fósforo é reduzido proporcionalmente à taxa de filtração glomerular (TFG). A restrição dietética de fosfato também reduz os níveis plasmáticos de PTH em pacientes com insuficiência renal moderada.

A retenção de fósforo e hiperfosfatemia parecem agravar o hiperparatireoidismo secundário de diversas maneiras. As elevações pronunciadas na concentração sérica de fósforo podem levar à formação de complexos solúveis de cálcio e fósforo no plasma, que reduzem as concentrações sanguíneas de cálcio ionizado, portanto estimulam a secreção de PTH. O fósforo em abundância compromete diretamente a atividade da 1 α -hidroxilase renal e reduz a síntese da 1,25-diidroxivitamina D. A retenção de fósforo ou insuficiência renal por si sós podem afetar eventos pós-transcricionais que influenciam a estabilidade do mRNA do PTH e a síntese hormonal. Por fim, a retenção de fósforo pode agravar a hiperplasia das glândulas paratireoides, alterando a expressão dos fatores envolvidos na regulação do ciclo celular e proliferação das células paratireoides.

As manifestações esqueléticas do hiperparatireoidismo são frequentemente mais pronunciadas em pacientes com hiperparatireoidismo secundário em comparação com os que têm hiperparatireoidismo primário, provavelmente devido aos níveis plasmáticos muito elevados de PTH que ocorrem na insuficiência renal. Os níveis mostram-se tipicamente 5 a 10 vezes acima do limite superior da normalidade em pacientes com hiperparatireoidismo secundário devido à DRC avançada, podendo atingir níveis 20 a 40 vezes mais altos do que o normal. Em contrapartida, os níveis plasmáticos de PTH, na maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, mostram-se apenas 2 a 3 vezes acima do limite superior da normalidade.

Diferente dos pacientes com doença renal avançada tratados com diálise, os pacientes com insuficiência renal moderada frequentemente apresentam francas evidências histológicas de hiperparatireoidismo secundário quando os níveis de PTH se encontram apenas moderadamente elevados. A disparidade na gravidade da doença, apesar dos níveis plasmáticos acentuadamente diferentes de PTH entre os pacientes com insuficiência renal de moderada a avançada, é provavelmente atribuível a

diferenças na resistência esquelética às ações biológicas do PTH e/ou distúrbios no metabolismo da vitamina D.

B. Doença óssea renal de baixa remodelação

Doença óssea adinâmica e osteomalacia: no passado, o hiperparatireoidismo secundário ocorria quase de modo invariável em pacientes com doença renal progressiva sem tratamento. Mais recentemente, entretanto, um menor número de pacientes apresenta elevações acentuadas dos níveis plasmáticos de PTH ao início da diálise regular. Muitos apresentam evidências na biopsia óssea de osteodistrofia renal adinâmica, que se caracteriza por taxas subnormais de formação e remodelação ósseas. Conforme assinalado anteriormente, esta alteração pode ser explicada por mudanças na demografia da população de pacientes tratados com diálise.

Atualmente, a osteodistrofia renal adinâmica responde pela maioria dos casos de doença óssea com baixa remodelação em pacientes submetidos à diálise regular. A osteomalacia é observada com muito menos frequência. Cerca de 40% dos pacientes tratados com a hemodiálise e mais de 50% dos que recebem diálise peritoneal apresentam níveis plasmáticos de PTH só modestamente elevados ou que caem para a faixa de referência normal. Tipicamente, esses valores estão associados a taxas reduzidas de formação e remodelação ósseas sem qualquer evidência de mineralização óssea deficiente.

Nas décadas de 1970 e 1980, a retenção e o acúmulo de alumínio no osso respondiam pela maioria dos casos de doença óssea adinâmica e osteomalacia em pacientes com DRC. Foram descritos dois padrões distintos de exposição ao alumínio. Um deles devido à purificação inadequada da água durante a preparação das soluções de diálise, levando a uma carga de alumínio parenteral inadvertida. O segundo era devido à ingestão prolongada de agentes quelantes de fosfato contendo alumínio, resultando em uma carga gradativa de alumínio em decorrência de sua absorção intestinal. O depósito de alumínio no osso era um achado proeminente tanto em pacientes com doença óssea adinâmica quanto nos que apresentavam osteomalacia. Eram comuns dores ósseas e muscular, miopatia proximal e fraturas ósseas. A histologia óssea melhorava e havia aumento na formação óssea quando a sobrecarga de alumínio era efetivamente tratada.

O alumínio possui efeitos diversos sobre os metabolismos ósseo e mineral. Inibe a proliferação e função de diferenciação dos osteoblastos, diminui a síntese do colágeno e suprime a secreção de PTH. Por conseguinte, a doença óssea em consequência da retenção de alumínio pode surgir através das ações inibitórias diretas do alumínio sobre os osteoblastos e dos efeitos indiretos sobre a atividade das células ósseas mediados por reduções da função das glândulas paratireoides e baixos níveis plasmáticos de PTH. O alumínio também interfere diretamente na mineralização óssea, causando osteomalacia.

Os fatores de risco para a doença óssea relacionada com o alumínio incluem paratireoidectomia anterior, história de transplante renal e falência do enxerto, nefrectomia bilateral e diabetes melito. Ao promover a formação de complexos solúveis com o alumínio, o citrato aumenta acentuadamente a absorção intestinal de alumínio, devendo evitar o uso de compostos contendo citrato em pacientes com insuficiência renal que também fazem

uso de medicações contendo alumínio. Os níveis plasmáticos elevados de PTH parecem compensar parcialmente os efeitos adversos do alumínio sobre o esqueleto, o que pode explicar o risco ligeiramente maior de doença óssea relacionada com o alumínio em pacientes diabéticos e nos anteriormente submetidos à paratireoidectomia, pois ambas as condições estão associadas a baixos níveis plasmáticos de PTH.

Felizmente, hoje a doença óssea relacionada com o alumínio é rara. O diabetes, terapia com corticosteroides e idade avançada atualmente respondem pelas lesões adinâmicas em muitos pacientes. Nesse aspecto, a proporção de pacientes diabéticos e idosos na população tratada com diálise continua aumentando. Muitas das características histológicas da osteodistrofia renal adinâmica são indistinguíveis das apresentadas pela osteoporose de uma variedade de etiologias. A possibilidade de osteoporose de etiologia distinta da doença óssea renal deve ser considerada quando a redução no volume de osso trabecular ou o adelgaçamento cortical constituem características histológicas proeminentes em pacientes com DRC, visto que essas alterações não constituem componentes da osteodistrofia renal adinâmica.

O uso disseminado de grandes doses de cálcio oral como agente quelante de fosfato e o uso de grandes doses de esterois de vitamina D ativa no tratamento do hipertireoidismo secundário podem responder pela maior prevalência da doença óssea adinâmica em pacientes submetidos à diálise. Ambas as intervenções podem levar a reduções sustentadas nos níveis plasmáticos de PTH. O calcitriol também pode diminuir diretamente a atividade osteoblástica quando administrado em grandes doses intermitentes a pacientes submetidos à diálise regular.

As consequências a longo prazo da osteodistrofia renal adinâmica, nos casos em que não decorre dos efeitos tóxicos do alumínio, permanecem incertas. Alguns estudos sugerem que o risco de fraturas ósseas pode ser maior em pacientes com níveis plasmáticos relativamente baixos de PTH, embora os dados não sejam conclusivos. De acordo com os relatos, a prevalência e extensão da calcificação arterial são maiores em pacientes adultos com lesões ósseas adinâmicas submetidos à diálise que nos com hiperparatireoidismo. Os episódios de hipercalcemia, que ocorrem mais frequentemente nos pacientes com osteodistrofia renal adinâmica, podem contribuir. Em crianças pré-puberais, foi relatada a associação de lesões esqueléticas adinâmicas com reduções do crescimento linear.

Para os pacientes com osteomalacia, os efeitos tóxicos do alumínio devem ser excluídos em primeiro lugar se houver história de ingestão sustentada de alumínio ou uma dúvida quanto à qualidade da purificação da água nos serviços de diálise em questão. Devem-se procurar evidências de nutrição inadequada de vitamina D, comum em pacientes com DRC, através da determinação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, devendo a nutrição da vitamina D ser restaurada pela administração de colecalciferol ou ergocalciferol se os valores estiverem abaixo de 30 ng/mL. O tratamento prolongado com fenitoína e/ou fenobarbital pode levar à osteomalacia em indivíduos não urêmicos, tendo sido relatada uma maior prevalência de doença óssea sintomática em pacientes submetidos à diálise e em uso desses fármacos. A hipocalcemia e/ou hipofosfatemia persistentes podem levar à osteomalacia em alguns pacientes, porém hoje o distúrbio é observado com muito menos frequência devido ao uso

parcimonioso de medicações contendo alumínio e maior atenção dispensada à manutenção de nutrição adequada de cálcio e vitamina D em pacientes com DRC.

C. Lesão mista da osteodistrofia renal

Alguns pacientes com DRC exibem características histológicas tanto da osteíte fibrosa quanto da osteomalacia, um distúrbio conhecido como doença mista da osteodistrofia renal. Há evidências bioquímicas de hiperparatireoidismo secundário, porém outros fatores são responsáveis pelos defeitos observados na mineralização óssea. Ocorrem hipocalcemia e/ou hipofosfatemia persistentes em alguns pacientes; em outros, verifica-se deficiência nutricional de vitamina D. Lesões mistas da osteodistrofia renal podem ser observadas em pacientes com osteíte fibrosa, que estão no processo de desenvolver doença óssea relacionada com o alumínio, ou nos com osteomalacia relacionada com o alumínio, que respondem de modo favorável ao tratamento utilizando desferroxamina (DFO) com aumento na formação óssea. Por conseguinte, a osteodistrofia renal mista pode representar um estado transicional entre as lesões de alta remodelação do hiperparatireoidismo secundário e os distúrbios de baixa remodelação da osteomalacia ou doença óssea adinâmica.

Eknoyan G *et al.*: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1.

London GM *et al.*: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943.

► Achados clínicos

Os sinais e sintomas da doença óssea renal são inespecíficos. Tanto a extensão de várias anormalidades laboratoriais quanto a gravidade de certas alterações radiográficas frequentemente não correspondem às manifestações clínicas. Muitos pacientes relatam poucos sintomas apesar de notáveis distúrbios nos parâmetros bioquímicos e radiográficos, entretanto é comum haver queixas sutis de desconforto musculoesquelético quando uma investigação específica é feita. A dor óssea e fraqueza muscular são comuns. Podem-se verificar deformidades esqueléticas nos casos avançados, e as calcificações extraesqueléticas são frequentes.

A. Dor óssea

A dor óssea costuma ocorrer em pacientes com osteodistrofia renal. O início é insidioso, e os sintomas progridem de modo gradativo, no decorrer de muitos meses ou anos. A dor é difusa e inespecífica, sendo comumente agravada pela sustentação de peso e mudanças na postura. Quando localizada, a região lombar, quadris e pernas são acometidos mais frequentemente. A dor nos calcanhares ou tornozelos pode constituir uma queixa proeminente. Alguns pacientes apresentam artrite aguda ou periartrose, não aliviadas pela massagem ou aplicação local de calor. A dor óssea intensa é mais comum em pacientes com doença óssea relacionada com o alumínio que nos com osteíte fibrosa e constitui manifestação clínica proeminente da toxicidade óssea

do alumínio. Entretanto, alguns pacientes com hiperparatireoidismo secundário avançado sofrem incapacitação substancial. Geralmente, o exame físico é inespecífico, a não ser que tenham ocorrido fraturas ou deformidades ósseas.

B. Fraqueza muscular

Ocorre miopatia proximal em alguns pacientes com insuficiência renal avançada. Os sintomas aparecem lentamente, constituindo a fraqueza e dor surda dos músculos as manifestações mais comuns. A base fisiológica desse distúrbio ainda não está esclarecida. Foram observadas respostas clínicas favoráveis em alguns pacientes após tratamento com calcitriol ou 25-hidroxivitamina D, após paratireoidectomia, após transplante renal bem-sucedido ou durante o tratamento da doença óssea relacionada ao alumínio com DFO. O papel do metabolismo anormal da vitamina D na patogenia da miopatia urêmica permanece incerto, porém é necessário efetuar uma cuidadosa avaliação para excluir a possibilidade de hiperparatireoidismo secundário grave ou toxicidade óssea do alumínio. Justifica-se uma tentativa terapêutica empírica de calcitriol ou 25-hidroxivitamina D em pacientes com queixas persistentes de dor e fraqueza musculares.

C. Deformidades esqueléticas

Em pacientes com doença óssea relacionada com o alumínio, as deformidades esqueléticas limitam-se, predominantemente, ao esqueleto axial, consistindo em escoliose lombar, cifose e distorção da caixa torácica. Alguns indivíduos com osteíte fibrosa grave desenvolvem deformidades das costelas e pseudo-baqueamento.

D. Manifestações extraesqueléticas

Vários tipos de calcificação dos tecidos moles podem ser detectados no exame radiográfico. Os mais comuns consistem em calcificações tumorais ou periarticulares, as quais se devem principalmente a depósitos amorfos de cálcio e fósforo algumas vezes associados à inflamação periarticular aguda e artrite aguda; costumam se desenvolver quando os níveis séricos de fósforo estão acentuadamente elevados ou o produto de íons cálcio-fósforo no soro mostra-se extremamente elevado, podendo desaparecer quase por completo se os níveis séricos de fósforo forem mais bem-controlados. Embora as calcificações extraesqueléticas sejam mais comuns com o avanço da idade, podem ocorrer em qualquer idade nos pacientes com DRC, incluindo crianças.

As calcificações viscerais são bastante infrequentes, e a sua composição química pode diferir de outras calcificações dos tecidos moles. Os pulmões, coração, rins, músculo esquelético e estômago são acometidos com mais frequência. A calcificação pulmonar pode causar doença pulmonar restritiva que pode ser progressiva, podendo o distúrbio persistir mesmo após transplante renal ou paratireoidectomia bem-sucedidos.

A calcificação vascular, especificamente a arterial, é comum em pacientes com DRC. Hoje, o distúrbio é reconhecido como componente integral da osteodistrofia renal, representando um fator de risco de morbidade e mortalidade, predominantemente por causas cardiovasculares, em pacientes submetidos à diálise.

As calcificações arteriais em pacientes com DRC acometem predominantemente a túnica média das artérias de pequeno e médio calibres, uma lesão conhecida como esclerose de Monckenberg. As calcificações ocorrem difusamente ao longo do trajeto do vaso, na parede arterial, tipicamente em associação com fibrilas de colágeno elásticas. A calcificação da túnica média é comum em pacientes diabéticos, e o aspecto radiográfico difere do padrão irregular e intermitente que caracteriza as placas calcificadas da íntima devido à aterosclerose; é mais bem-detectada nas incidências laterais do tornozelo ou anteroposteriores das mãos ou pés, usando técnicas de aumento com macrorradioscopia. As técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada por feixe de elétrons, podem ser úteis à detecção de calcificações nas artérias coronárias ou valvas cardíacas.

A calcificação da túnica média é habitualmente assintomática, porém a palpação dos pulsos periféricos e medição da pressão arterial podem se tornar difíceis nos membros acometidos. A redução da complacência vascular devido à calcificação da média afeta adversamente a hemodinâmica cardiovascular, visto que provoca a elevação da pressão arterial sistólica, alargamento da pressão do pulso e aumento da velocidade da onda do pulso. Essas alterações hemodinâmicas foram associadas a desfechos cardiovasculares mais sombrios.

Hoje, sabe-se que a calcificação em pacientes com DRC está associada a graves desfechos clínicos, incluindo doença cardiovascular e taxas elevadas de mortalidade por causas cardiovasculares. Em parte, a calcificação vascular nesses pacientes relaciona-se com distúrbios no metabolismo mineral, como retenção de fósforo e hiperfosfatemia. Com efeito, os níveis séricos elevados de fósforo e as maiores concentrações séricas de cálcio foram identificados como fatores de risco independentes de mortalidade em adultos submetidos à hemodiálise regular. Os episódios de hipercalcemia e retenção de cálcio, devido ao uso de grandes quantidades de cálcio como agente quelante de fosfato e à administração de grandes doses de esterois de vitamina D, também podem contribuir.

Embora se tenha tradicionalmente acreditado que a calcificação vascular e dos tecidos moles na doença renal terminal (DRT) representa uma calcificação distrófica devido predominantemente a processos físico-químicos passivos, atualmente existem consideráveis evidências de que a calcificação vascular é um processo regulado que pode ser modulado por vários genes e proteínas normalmente envolvidos nos metabolismos ósseo e mineral.

Em alguns pacientes com extensa calcificação vascular, pode-se verificar necrose isquêmica da pele, músculo e/ou tecidos subcutâneos. A condição é variadamente conhecida como calcifilaxia ou arteriopatía urêmica calcificante (AUC), e sua patogenia ainda não foi elucidada, tendo sido, porém, um distúrbio descrito em pacientes com DRC, pacientes submetidos à diálise regular e receptores de transplante renal. Nos estudos preliminares, a maioria dos casos tinha hiperparatireoidismo secundário avançado com níveis acentuadamente elevados de PTH. Os relatos de melhora clínica após paratireoidectomia sugeriram que os níveis muito elevados de PTH podem desempenhar um papel patogênico. Todavia, hoje é evidente que a AUC pode ocorrer em pacientes com osteodistrofia renal adinâmica, quando os níveis plasmáticos de PTH não estão substancialmente elevados.

A morbidade é grave, sendo as taxas de mortalidade extremamente altas. Os fatores de risco identificados em vários estudos incluem sexo feminino, idade avançada, obesidade, grandes doses de medicações contendo cálcio e uso do anticoagulante varfarina. É bem possível que os distúrbios na regulação dos inibidores teciduais específicos da calcificação vascular possam desempenhar um papel na patogenia da AUC.

Blacher J *et al.*: Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1852.

Ketteler M *et al.*: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827.

► Complicações

A. Amiloidose

Na maioria dos pacientes tratados com diálise por mais de 7 a 10 anos, verificam-se depósitos de uma proteína amiloide singular que deriva da β_2M , um constituinte normal do plasma. Os pacientes abrem o quadro com múltiplos cistos ósseos, fraturas patológicas, síndrome do túnel do carpo, artrite escapuloumeral e/ou espondiloartropatia. O comprometimento do sistema musculoesquelético com dor óssea e sintomas articulares dificulta distinguir a amiloidose relacionada com a diálise das outras formas de osteodistrofia renal.

As fibrilas de β_2M possuem um peso molecular aproximado de 12.000 Da, sendo produzidas por muitas células, particularmente as do tecido linfóide e outras células com alta taxa de remodelação. A proteína serve para estabilizar a estrutura do antígeno MHC da classe I sobre a superfície celular, porém é liberada na circulação quando os complexos se desprendem da membrana celular. Normalmente, são produzidos cerca de 180 a 250 mg de β_2M por dia. Quase toda a β_2M é filtrada no glomérulo e catabolizada subsequentemente pelas células epiteliais tubulares renais. Entretanto, acumula-se no plasma de pacientes com insuficiência avançada, e os níveis atingem valores 50 vezes superiores ao normal em pacientes submetidos à diálise com pouca ou nenhuma função renal residual.

Histologicamente, as fibrilas amiloides de β_2M possuem um aspecto que se assemelha ao do amiloide AA, porém os depósitos de β_2M ocorrem predominantemente nos ossos e articulações, resultando em manifestações musculoesqueléticas. Tanto a taxa lenta de aparecimento quanto a predileção por estruturas ósseas e articulares sugerem que os níveis séricos elevados de β_2M não são totalmente responsáveis pela síndrome clínica observada em pacientes com insuficiência renal crônica. Aumentos nos produtos de glicosilação relacionados com a idade, certas proteases específicas e inibidores de outras proteases foram sugeridos como fatores que contribuem para o depósito de amiloide de β_2M no osso e tecidos sinoviais. Com muito menos frequência, os depósitos amiloides de β_2M ocorrem sistemicamente, podendo ser fatais.

As manifestações clínicas do depósito de amiloide raramente aparecem antes de 5 anos de tratamento com diálise, sendo o distúrbio mais comum em pacientes que iniciam a diálise regular depois dos 50 anos. A síndrome do túnel do carpo constitui a manifestação clínica mais frequente, porém a dor no ombro,

outras queixas artríticas e lesões ósseas císticas mostram-se comuns. São encontrados depósitos de β_2M nas estruturas periarticulares, articulações, osso e bainhas tendíneas. Com muito menos frequência, o fígado, baço, mucosa retal ou vasos sanguíneos são acometidos.

As manifestações esqueléticas consistem em artrite generalizada, artrite erosiva e derrames articulares. O comprometimento escapuloumeral com dor no ombro constitui uma apresentação clínica comum. A artrite generalizada pode levar à dor e rigidez, diminuição da mobilidade articular, derrames articulares e deformidades. Tipicamente, a dor agrava-se à noite ou quando o paciente permanece sentado tranquilamente por várias horas, durante as sessões de diálise. A movimentação das articulações acometidas ou a atividade proporcionam alívio temporário. A artrite erosiva pode acometer as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas, ombros, punhos e joelhos, algumas vezes com derrames articulares. A coluna cervical constitui o local mais comum da espondiloartropatia destrutiva.

Nas radiografias do esqueleto, os cistos ósseos localizam-se mais comumente nas extremidades dos ossos longos, particularmente na cabeça do fêmur e parte proximal do úmero; entretanto, podem ocorrer também nos ossos metacarpais e do carpo. É comum a observação de múltiplas lesões císticas, e as radiografias sequenciais frequentemente demonstram um aumento dos cistos com o passar do tempo. Os cistos que contêm depósitos de β_2M podem assemelhar-se aos tumores marrons da osteíte fibrosa, porém a sua localização e múltiplos cistos, em lugar de cistos solitários, apontam para o depósito amiloide como fator responsável. As alterações císticas ocorrem mais comumente em locais de inserção de tendões e patologicamente podem representar “amiloidomas” que substituíram o osso trabecular. Algumas vezes, verificam-se fraturas nesses locais, e as fraturas de quadril em pacientes submetidos à diálise ocorrem comumente nos locais de depósito de β_2M . O exame do ombro por ultrassonografia constitui um método não invasivo simples para avaliar o comprometimento progressivo dos tendões pelos depósitos amiloides β_2M .

A fração de pacientes acometidos de amiloidose aumenta progressivamente com a duração do tratamento com diálise; assim, 70 a 80% dos pacientes adultos tratados com a hemodiálise durante 10 anos ou mais terão manifestações clínicas de amiloidose β_2M . Pode ser difícil diferenciar esse distúrbio do hiperparatireoidismo secundário grave ou doença óssea relacionada com alumínio, sendo necessário proceder a avaliações clínicas, bioquímicas e radiográficas minuciosas para fazer o diagnóstico diferencial. A amiloidose devido ao acúmulo de β_2M pode coexistir com lesões esqueléticas de alta remodelação ou baixa remodelação da osteodistrofia renal.

O tratamento clínico da amiloidose em pacientes submetidos à diálise não demonstrou ser satisfatório. A síndrome do túnel do carpo pode responder à correção cirúrgica, porém frequentemente sofre recidiva. O uso de membranas de diálise altamente permeáveis pode reduzir moderadamente os níveis séricos de β_2M , porém não há evidências de que esta intervenção possa alterar a evolução da doença. O aparecimento de certas manifestações clínicas da amiloidose da diálise pode ser mais tardio em pacientes tratados desde o início da terapia de reposição renal com membranas de diálise compostas de poliácrlonitrila (PAN)

do que nos tratados com dialisadores de celulose convencionais. O transplante renal bem-sucedido é seguido de alívio sintomático na maioria dos pacientes, porém não há evidências de que os depósitos de amiloide de β_2M no osso ou em outros tecidos moles realmente sofram regressão após transplante renal.

B. Características bioquímicas

Com frequência, os níveis séricos de cálcio situam-se na faixa baixa do normal ou ficam moderadamente reduzidos em pacientes não tratados com insuficiência renal. Após iniciar o tratamento com diálise, observa-se habitualmente uma elevação dos níveis, que podem retornar à faixa normal. A magnitude do aumento dos níveis séricos de cálcio está relacionada, em parte, com a concentração de cálcio utilizada nas soluções de diálise. Em pacientes tratados com diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), que não recebem esterois de vitamina D, os níveis séricos de cálcio situam-se frequentemente na faixa normal.

Após a introdução dos agentes quelantes de fósforo contendo cálcio como alternativa às medicações quelantes de fósforo contendo alumínio, a hipocalcemia tornou-se um problema menos frequente nos pacientes com DRC. Com efeito, a observação de níveis séricos normais ou elevados de cálcio não é rara em pacientes submetidos à diálise, mesmo nos que não recebem esterois de vitamina D. Esses achados ressaltam a importância do transporte passivo intestinal de cálcio independente da vitamina D como determinante da absorção intestinal efetiva de cálcio, quando quantidades suficientemente grandes de cálcio são administradas por via oral a pacientes com insuficiência renal.

A hipercalcemia em pacientes submetidos à diálise regular requer uma investigação imediata e pormenorizada. As causas comuns incluem a hiperplasia acentuada das glândulas paratireoides, devido a hiperparatireoidismo secundário grave, osteodistrofia renal adinâmica, tratamento com calcitriol ou outros esterois de vitamina D ativos e administração de grandes doses orais de cálcio. As causas menos frequentes consistem em doença óssea relacionada com o alumínio, imobilização, neoplasia maligna e distúrbios granulomatosos, como sarcoidose ou tuberculose, em que ocorre a produção desregulada de 1,25-diidroxivitamina D pelos monócitos no tecido granulomatoso. Em geral, os níveis séricos basais de cálcio mostram-se mais elevados, e episódios de hipercalcemia ocorrem mais frequentemente em pacientes com osso adinâmico do que em indivíduos com outras lesões esqueléticas da osteodistrofia renal. Como a captação de cálcio pelo osso se apresenta limitada na lesão adinâmica, o cálcio que penetra no líquido extracelular, proveniente do dialisado ou de sua absorção intestinal, não pode ser adequadamente tamponado no osso, ocorrendo a elevação dos níveis séricos de cálcio. A redução das doses de agentes quelantes de fósforo contendo cálcio e a diminuição temporária da concentração de cálcio no dialisado corrige habitualmente a hipercalcemia observada nesses casos.

Quando a TFG cai abaixo de 15 a 20% do normal, pode-se verificar hiperfosfatemia. Em geral, são necessários agentes quelantes de fósforo e restrição dietética de fósforo para evitar a retenção franca de fosfato. Como a eficiência da remoção de fósforo é limitada durante os procedimentos de hemodiálise e diálise peritoneal, tais medidas são necessárias para manter adequadamente os níveis séricos de fósforo na maioria dos pacientes

submetidos à diálise regular, sem considerar o tipo subjacente de doença óssea renal.

Na insuficiência renal avançada, os níveis séricos de magnésio aumentam devido à sua menor excreção renal. Os valores são normais ou se apresentam ligeiramente elevados quando a concentração de magnésio no dialisado é mantida entre 0,5 e 0,8 mEq/l. O uso de laxantes ou antiácidos contendo magnésio pode produzir uma elevação abrupta dos níveis séricos de magnésio em pacientes com insuficiência renal, devendo estas medicações geralmente serem evitadas. É prudente efetuar monitoração regular dos níveis séricos de magnésio se forem usadas medicações contendo magnésio.

O nível sérico de fosfatase alcalina constitui um marcador adequado da gravidade do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com insuficiência renal. Os osteoblastos expressam grandes quantidades de uma isoenzima da fosfatase alcalina, e os níveis séricos ficam elevados quando ocorre o aumento da atividade osteoblástica e da formação óssea. Níveis elevados geralmente correspondem à extensão da alteração histológica observada em pacientes com lesões de alta remodelação da osteodistrofia renal, correlacionando-se os valores observados frequentemente com os níveis plasmáticos de PTH. A determinação da fosfatase alcalina total sérica também é útil para monitorar a resposta do esqueleto ao tratamento com esterois de vitamina D em pacientes com osteíte fibrosa. Os níveis que diminuem progressivamente durante vários meses indicam habitualmente melhora histológica.

Em geral, os níveis plasmáticos de alumínio tornam-se acentuadamente elevados em pacientes com insuficiência renal que apresentam exposição contínua a medicações contendo alumínio ou a dialisado inadequadamente purificado, por conseguinte os níveis plasmáticos de alumínio devem ser monitorados regularmente em pacientes submetidos à diálise de manutenção, particularmente nos que continuam fazendo uso de medicações quelantes de fósforo contendo alumínio. Entretanto, os níveis plasmáticos de alumínio não servem como indicador confiável da extensão da retenção de alumínio nos tecidos. Observa-se uma queda substancial dos níveis séricos em poucos meses após a interrupção das medicações contendo alumínio, apesar de retenção persistente nos tecidos. Por esses motivos, as infusões de DFO constituem um indicador mais confiável de retenção de alumínio nos tecidos e fornecem informações úteis sobre a extensão do acúmulo tecidual de alumínio em pacientes submetidos à diálise.*

Os níveis plasmáticos de PTH diferem acentuadamente, de acordo com o tipo de doença óssea renal, porém os ensaios imunométricos com dois anticorpos geralmente fornecem resultados confiáveis e reproduzíveis em pacientes com insuficiência renal avançada. Com efeito, as determinações do PTH plasmático usando ensaios imunométricos de primeira geração são largamente usadas para o diagnóstico inicial de osteodistrofia renal bem como para monitorar o tratamento. A faixa normal de referência para esses ensaios situa-se, em geral, em 10 a 65 pg/ml ou 1 a 6 pM. Os níveis plasmáticos de PTH são mais úteis do que outros marcadores bioquímicos séricos para diferenciar os

pacientes com hiperparatireoidismo secundário daqueles com lesões esqueléticas adinâmicas. Nos pacientes sem tratamento e naqueles que recebem pequenas doses diárias de calcitriol, são observadas evidências de hiperparatireoidismo secundário na biopsia óssea, quando os níveis plasmáticos de PTH ultrapassam 250 a 300 pg/ml ou 25 a 30 pM. Em contrapartida, os níveis inferiores a 150 pg/ml ou 15 pM e, particularmente, os níveis abaixo de 100 pg/ml ou 10 pM são típicos de pacientes com osteodistrofia renal adinâmica. Os níveis plasmáticos de PTH na faixa de 150 a 300 pg/ml, ou 2 a 4 vezes mais altos do que o limite superior da normalidade, geralmente correspondem a taxas normais de formação óssea, conforme documentado por histomorfometria óssea.

Diferente dos achados resumidos anteriormente para os pacientes submetidos à diálise, os níveis plasmáticos de PTH que ultrapassam o limite superior da faixa normal estão frequentemente associados a evidências histológicas francas de hiperparatireoidismo secundário em pacientes nos estágios mais iniciais da DRC. Por conseguinte, para os pacientes com insuficiência renal menos avançada, são necessárias diretrizes diferentes das aplicadas aos pacientes tratados com diálise.

Até recentemente, acreditava-se que os ensaios imunométricos de primeira geração para o PTH, amplamente usados na bioquímica clínica durante os últimos 15 a 20 anos, detectavam predominante ou exclusivamente a molécula intacta de PTH (1 a 84). Todavia, hoje ficou evidente que esses ensaios exibem reação cruzada com outros fragmentos grandes de PTH truncado na extremidade aminoterminal. Em contrapartida, os ensaios imunométricos de segunda geração para PTH recém-introduzidos detectam exclusivamente o PTH (1 a 84). Quando medidas por ensaios de segunda geração, as concentrações plasmáticas de PTH ficam, em média, 40 a 45% abaixo dos valores obtidos utilizando ensaios de primeira geração tanto em indivíduos com função renal normal quanto em pacientes com DRT. Entretanto, vários estudos indicam que os valores obtidos com cada um dos ensaios estão altamente correlacionados.

A correta interpretação da medição do PTH em pacientes com insuficiência renal depende, em grande parte, da extensão com que esses valores refletem a histologia óssea, documentada por biopsia óssea. Tais relações foram estabelecidas para os ensaios imunométricos de primeira geração para o PTH, porém dispõe-se apenas de informações limitadas sobre os ensaios de segunda geração. Ainda não foi estabelecido se o ensaio imunométrico de segunda geração para o PTH irá servir como melhor preditor da histologia óssea em pacientes com DRC.

▶ Tratamento

O tratamento da doença óssea renal requer intervenções específicas direcionadas a fatores patogênicos específicos, limitando, ao mesmo tempo, os riscos reconhecidos. Os aspectos fundamentais do tratamento incluem esforços para manter os níveis séricos de cálcio e fósforo na faixa normal e uso criterioso de esterois de vitamina D, agentes calciminéticos e agentes quelantes de fósforo. Outras considerações incluem a prevenção da calcificação extraesquelética, evitar exposições a agentes tóxicos, como alumínio e ferro, além do uso seletivo de agentes quelantes, como a DFO, para tratar a toxicidade do alumínio.

* N.R.T.: conhecidas como Teste do Desferal®, em que se dosa o alumínio antes e depois de uma dose IV de desferroxamina, um agente capaz de mobilizar o alumínio depositado nos tecidos.

A. Dieta

O controle adequado dos níveis séricos de fósforo é importante na prevenção da calcificação dos tecidos moles e tratamento efetivo do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal avançada. O aporte dietético de fósforo varia normalmente de 1,0 a 1,3 g/dia em adultos saudáveis, porém precisa ser reduzido para 400 a 800 mg/dia, a fim de evitar a hiperfosfatemia em pacientes submetidos à diálise. Em geral, estas dietas não são saborosas, sendo difícil obter uma adesão prolongada do paciente. Em consequência, são habitualmente usados agentes quelantes de fosfato juntamente com a restrição dietética de fósforo, para controlar os níveis séricos de fósforo, quando a TFG diminui para 15 a 20% do normal.

Para diminuir efetivamente o teor de fósforo da dieta, é preciso restringir o consumo de laticínios, por conseguinte as dietas com restrição de fósforo contêm quantidades limitadas de cálcio elementar, frequentemente de apenas 500 a 600 mg. Em consequência, muitos pacientes com DRC que seguem estritamente as recomendações dietéticas atuais passam a ingerir quantidades de cálcio insuficientes para atender às necessidades nutricionais diárias. É necessária modesta suplementação dietética de cálcio para obter um aporte diário de cálcio que se aproxime de 1.200 mg de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde. Entretanto, deve-se considerar o tratamento concomitante com agentes quelantes de fósforo contendo ou não cálcio quando se avaliam o aporte global de cálcio e a adequação do cálcio nutricional em pacientes com DRC.

B. Agentes quelantes de fósforo

Os agentes quelantes de fósforo diminuem a absorção intestinal de fósforo através da formação de complexos insolúveis com o fósforo no lúmen intestinal. No passado, medicações contendo alumínio eram largamente usadas, todavia hoje devem ser empregadas de modo parcimonioso ou, de preferência, não serem usadas para evitar a carga e toxicidade do alumínio. Se tais medicações forem prescritas, a duração do tratamento deverá limitar-se a poucos meses e as doses serem mantidas o mais baixo possível. Deve-se evitar a administração concomitante de medicações contendo citrato e proceder à monitoração regular dos níveis de alumínio.

O carbonato de cálcio e acetato de cálcio constituem os dois quelantes de fósforo mais largamente utilizados, possuindo eficácia semelhante. O citrato de cálcio também pode ser usado como agente quelante de fósforo, porém o citrato aumenta a absorção intestinal de alumínio em pacientes usando medicações contendo alumínio, razão pela qual deve ser usado com cautela. Os agentes que contêm cálcio, como os compostos quelantes de fósforo, são mais eficazes quando ingeridos juntamente com as refeições, a fim de maximizar a ligação ao fósforo no lúmen intestinal. Essa estratégia posológica também reduz a quantidade de cálcio não ligado que permanece disponível para transporte através do epitélio intestinal. Embora o cálcio elementar seja razoavelmente eficaz para controlar os níveis séricos de fósforo, são necessárias quantidades muito grandes para controlar a hiperfosfatemia em pacientes submetidos à diálise regular. O aporte diário total de cálcio elementar geral-

mente ultrapassa 1.500 a 2.000 mg em pacientes que fazem uso exclusivo de medicações ligantes de fosfato contendo cálcio, podendo alcançar 4 a 6 g ou mais. Por conseguinte, os episódios de hipercalcemia representam um importante efeito colateral relacionado com o tratamento.

O uso de doses muito grandes de cálcio como agente quelante de fósforo tem sido associado a evidências de calcificação dos tecidos moles e calcificação vascular em pacientes submetidos à diálise regular. Em consequência, foram recomendadas estratégias alternativas de ligação do fósforo, que limitam o aporte cumulativo de cálcio para 1.500 a 2.000 mg/dia a partir de fontes tanto nutricionais quanto medicinais. Devido à limitada eficácia dos sais de cálcio como agentes quelantes de fósforo, a aplicação de tais estratégias depende, em grande parte, da disponibilidade de quelantes sem cálcio. Vários desses agentes estão atualmente disponíveis, como o sevelâmer e carbonato de lantânio.

O cloridrato de sevelâmer, ou hidrogel de cloridrato de polialilamina de ligação cruzada, é um polímero de troca iônica desenvolvido especificamente como quelante de fósforo. Esse composto não contém cálcio nem alumínio. Em estudos clínicos a curto prazo, o sevelâmer demonstrou ser tão eficaz quanto o acetato de cálcio no controle dos níveis séricos de fósforo, com incidência substancialmente mais baixa de episódios de hipercalcemia. Em estudos de maior duração, doses diárias totais de 5 a 6 g, em média, foram suficientes para manter os níveis séricos de fósforo em cerca de 5,8 a 6,0 mg/dL ou 1,8 a 2,0 mM em pacientes submetidos à hemodiálise. É interessante assinalar que os níveis séricos de colesterol total e colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) diminuíram em 20 a 30% durante o tratamento, enquanto houve a elevação dos níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Nos pacientes com insuficiência renal crônica que não respondem à diálise, podem ocorrer reduções moderadas dos níveis séricos de dióxido de carbono, que refletem diminuições nas concentrações plasmáticas de bicarbonato, durante o tratamento com sevelâmer. A alteração deve-se, provavelmente, à liberação de prótons da resina durante a ligação do fósforo.

O carbonato de lantânio é outro agente quelante de fósforo desprovido de cálcio atualmente disponível para uso clínico. Sua capacidade de ligação do fósforo *in vitro* é equivalente à do hidróxido de alumínio e superior à do carbonato e acetato de cálcio. Além disso, as variações do pH têm muito menos efeito sobre a capacidade de ligação de fósforo do carbonato de lantânio *in vitro* do que sobre os compostos contendo cálcio. Em estudos clínicos de grande porte, foi constatado ser o carbonato de lantânio um agente quelante de fósforo eficaz em pacientes submetidos à diálise prolongada.

Embora se tenha acreditado originalmente não haver absorção de lantânio pelo trato gastrointestinal, ocorre absorção de pequena porcentagem do lantânio ingerido. Em comparação com o alumínio, a absorção fracionada do lantânio é várias ordens de magnitude mais baixa, todavia o lantânio se mostra detectável no plasma, sendo encontrados baixos níveis do metal no osso em pacientes tratados por um período de até 2 anos. No entanto, as avaliações seriadas de biopsias ósseas destes pacientes não revelaram, até hoje, nenhum efeito adverso sobre a histologia óssea, mineralização do esqueleto ou atividade das células ósseas.

Foi relatado que o carbonato de magnésio é um quelante de fósforo eficaz quando usado juntamente com dialisado isento de magnésio em pacientes submetidos à hemodiálise regular. Infelizmente, verificam-se frequentemente efeitos colaterais gastrintestinais, particularmente diarreia, quando compostos contendo magnésio são usados de modo regular como agentes quelantes de fósforo.

C. Esteróis de vitamina D

A despeito dos esforços para controlar a retenção de fósforo e hiperfosfatemia, bem como otimizar a nutrição do cálcio, muitos pacientes que necessitam de tratamento constante com diálise desenvolvem hiperparatireoidismo secundário. Até a introdução dos agentes calcimiméticos, os esteróis de vitamina D representavam a única intervenção farmacológica definitiva para o tratamento do distúrbio. Embora se tenha demonstrado a eficiência terapêutica do calcifediol ou 25-hidroxivitamina D₃, da 1 α -hidroxivitamina D₃ e do diidrotaquisterol, o calcitriol e outros esteróis de vitamina D recentemente introduzidos, como o paricalcitol e doxercalciferol, são usados muito mais amplamente para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes submetidos à diálise regular.

O calcitriol oral em doses diárias mostra-se eficaz em muitos pacientes com doença óssea renal sintomática devido ao hiperparatireoidismo secundário. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 0,25 μ g/dia, sendo as doses diárias ajustadas e aumentadas periodicamente, se os níveis séricos de cálcio e fósforo permanecerem nos limites aceitáveis. A dor óssea diminui, observa-se melhora na força muscular, marcha e postura, bem como, com frequência, a osteíte fibrosa sofre resolução parcial ou completa. Quando determinados através de ensaios confiáveis, os níveis de PTH diminuem nos pacientes que respondem favoravelmente ao tratamento. Foram relatados achados semelhantes em pacientes aos quais são administradas doses orais diárias de 1 α -hidroxivitamina D₃ ou alfacalcidol, que sofre 25-hidroxilação no fígado, formando calcitriol.

Na maioria dos estudos clínicos, as doses de calcitriol oral variaram de 0,25 a 1,5 μ g/dia. A hipercalcemia constitui o efeito colateral mais comum do tratamento, porém a maioria dos pacientes adultos tolera doses diárias de 0,25 a 0,50 μ g, sem elevações pronunciadas nos níveis séricos de cálcio. Os pacientes pediátricos podem necessitar de doses diárias um pouco mais altas por unidade de peso corporal. Foi relatado que a velocidade do crescimento aumenta durante o tratamento com calcitriol em crianças portadoras de doença óssea renal grave.

Atualmente, o tratamento com calcitriol oral é usado de modo relativamente infrequente em pacientes submetidos à hemodiálise regular, visto que os esteróis de vitamina D podem ser administrados convenientemente por via intravenosa, durante os procedimentos de diálise, 3 vezes/semana. As estratégias posológicas parenterais asseguram a adesão do paciente ao tratamento e produzem níveis plasmáticos muito altos de esterol pouco depois da administração intravenosa, tendo sido sugerido que isto aumenta as ações supressoras da vitamina D sobre a síntese do PTH. Contudo, as evidências de estudos clínicos para sustentar a referida alegação são limitadas. Entretanto, a administração de vitamina D intermitente, em oposição à sua administração diária,

pode diminuir o efeito da vitamina D em promover o transporte intestinal de cálcio. O calcitriol, paricalcitol e doxercalciferol estão disponíveis em preparações que podem ser administradas por via intravenosa.

Foram usadas grandes doses orais intermitentes de calcitriol para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes submetidos à diálise peritoneal, nos quais as doses parenterais repetidas não são práticas. Quando o calcitriol é administrado 2 ou 3 vezes por semana, a dose semanal cumulativa que pode ser obtida é ligeiramente maior do que a alcançada com tratamento diário. Os esquemas posológicos têm variado de 0,5 a 1,0 μ g até 3,5 a 4,0 μ g 3 vezes/semana ou de 2,0 a 5,0 μ g 2 vezes/semana. No início, devem-se utilizar doses pequenas por motivo de segurança — todavia, subsequentemente, pode-se fazer um ajuste, com o aumento da dose, se os níveis séricos de cálcio e fósforo permanecerem adequadamente controlados. Ainda não se sabe se o tratamento com calcitriol intermitente é mais eficaz do que o com doses orais diárias para o controle do hiperparatireoidismo secundário em pacientes submetidos à diálise peritoneal.

A hipercalcemia durante o tratamento com calcitriol pode ser útil para avaliar o estado de remodelação óssea em pacientes com osteodistrofia renal. Quando ocorre hipercalcemia depois de vários meses de tratamento, e normalizados os níveis séricos anteriormente elevados de PTH e fosfatase alcalina, é provável que tenha havido melhora da osteíte fibrosa e que haja ocorrido diminuição substancial da remodelação óssea. Em contrapartida, os episódios de hipercalcemia que ocorrem durante as primeiras semanas de tratamento com calcitriol sugerem uma doença óssea com baixa remodelação preexistente que, em alguns casos, decorre do depósito de alumínio no osso, ou hiperparatireoidismo secundário grave. A biopsia óssea e determinação do teor de alumínio no osso podem ser necessárias para excluir a doença óssea relacionada com alumínio. Se houver evidências bioquímicas de hiperparatireoidismo secundário progressivo ou avançado, será necessário realizar uma paratireoidectomia.

Em pacientes adultos em hemodiálise, a administração intravenosa de calcitriol 3 vezes/semana reduz efetivamente os níveis séricos de PTH naqueles que apresentam hiperparatireoidismo secundário leve a moderado. Conforme assinalado anteriormente, podem ser obtidas doses semanais cumulativas ligeiramente maiores de calcitriol usando esquemas posológicos intermitentes por via parenteral em comparação com a dose oral diária.

Os aumentos nos níveis séricos de cálcio e fósforo frequentemente limitam as doses de calcitriol que podem ser administradas com segurança a pacientes submetidos à diálise, particularmente aos que também ingerem grandes doses orais de cálcio na forma de quelante de fósforo. Devido à constante preocupação sobre a possibilidade de agravar a calcificação vascular e dos tecidos moles durante o tratamento clínico do hiperparatireoidismo secundário com esteróis de vitamina D, o uso do calcitriol intravenoso foi suplantado, em grande parte, pelo tratamento com novos análogos da vitamina D, como o paricalcitol e doxercalciferol, ambos derivados da vitamina D₂. Cada um deles demonstrou reduzir efetivamente os níveis plasmáticos de PTH em 50 a 60% no decorrer de 12 a 16 semanas de tratamento em pacientes com hiperparatireoidismo secundário submetidos à hemodiálise, tendo sido observado um aumento apenas modesto nas concentrações séricas de cálcio e fósforo.

Por conseguinte, é possível que o paricalcitol e doxercalciferol proporcionem maior margem de segurança no controle do metabolismo do cálcio e fósforo durante o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com DRC. Com efeito, os resultados de um estudo comparativo de 12 meses de duração indicam que a frequência de episódios persistentes de hipercalcemia e hiperfosfatemia foi moderadamente mais baixa em pacientes aos quais foi administrado paricalcitol em comparação aos tratados com calcitriol.

As reduções nos níveis plasmáticos de PTH são usadas mais frequentemente para avaliar a eficácia terapêutica dos esterois de vitamina D em pacientes com hiperparatireoidismo secundário. Apesar de os níveis séricos de PTH refletirem, de modo geral, a gravidade da doença óssea em pacientes sem tratamento e nos em uso de pequenas doses diárias de calcitriol por via oral, relações semelhantes podem não ser aplicadas durante o tratamento do hiperparatireoidismo secundário com grandes doses intermitentes de esterois de vitamina D administradas 2 ou 3 vezes/semana. Foi constatada notável queda na formação e remodelação ósseas durante o tratamento intermitente com calcitriol, tendo sido constatada em uma proporção substancial de pacientes doença óssea adinâmica. Em alguns pacientes, ocorrem lesões adinâmicas após uma queda substancial dos níveis plasmáticos de PTH. Em outros, todavia, pode-se verificar diminuição da formação óssea, conforme documentado por histomorfometria óssea, a despeito das elevações persistentes dos níveis plasmáticos de PTH. Esses achados sugerem que a administração de grandes doses intermitentes de calcitriol diminui a atividade osteoblástica e reduz as taxas de formação óssea diretamente através de mecanismos independentes do PTH. Devido a estes achados, os níveis plasmáticos de PTH devem ser monitorados regularmente durante o tratamento com calcitriol intermitente, devendo a dose de calcitriol ser reduzida quando houver uma queda dos níveis séricos de PTH para valores 4 ou 5 vezes o limite superior da normalidade, a fim de diminuir o risco de suprimir excessivamente os níveis de PTH e induzir à doença óssea adinâmica. Não se sabe se os novos análogos da vitamina D afetam a atividade osteoblástica e reduzem a formação óssea de maneira semelhante à descrita durante a terapia intermitente com calcitriol. Ainda não foram relatadas alterações na histologia óssea após tratamento com paricalcitol e doxercalciferol.

D. Agentes calcimiméticos

Os agentes calcimiméticos são pequenas moléculas orgânicas que funcionam como ativadores alostéricos do CaSR. Nas células paratireoidianas, esses agentes baixam o limiar para a ativação do receptor pelos íons cálcio extracelulares e diminuem a secreção de PTH. Quando administrados por via oral a pacientes com hiperparatireoidismo secundário, os níveis plasmáticos de PTH declinam de modo abrupto em 1 a 2 h após a administração do fármaco. Por conseguinte, os agentes calcimiméticos representam uma nova maneira de alterar a função das glândulas paratireoides, constituindo uma nova classe de agentes terapêuticos para o hiperparatireoidismo secundário, com mecanismo de ação que difere fundamentalmente do associado aos esterois de vitamina D; além disso, proporcionam uma segunda intervenção farmacológica antes não disponível para o tratamento do distúrbio em pacientes com DRC.

Os estudos clínicos realizados demonstraram que o agente calcimimético cloridrato de cinacalcete reduz efetivamente os níveis plasmáticos de PTH sem aumentar as concentrações séricas de cálcio ou fósforo em pacientes com hiperparatireoidismo secundário tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal. Com efeito, as concentrações séricas de cálcio e fósforo bem como os valores para o produto iônico cálcio — fósforo no soro frequentemente diminuem à medida que os níveis plasmáticos de PTH declinam durante o tratamento. A capacidade do cinacalcete de reduzir os níveis plasmáticos de PTH sem aumentar os níveis séricos de cálcio e fósforo é notável por vários motivos.

Em primeiro lugar, há consideráveis evidências acumuladas sugerindo que as elevações persistentes nos níveis séricos de cálcio e fósforo estão associadas a desfechos clínicos adversos em geral e eventos cardiovasculares em particular, entre pacientes submetidos à diálise prolongada. Em segundo lugar, as diretrizes recentes para o tratamento da doença óssea e metabolismo mineral em pacientes com DRC estabeleceram limites mais rigorosos que diferem substancialmente das recomendações anteriores no que concerne aos limites superiores dos níveis séricos de cálcio e fósforo considerados aceitáveis entre os pacientes que necessitam de terapia de reposição renal. Essas recomendações baseiam-se, em grande parte, em preocupação acerca da segurança a longo prazo de várias intervenções terapêuticas para o hiperparatireoidismo secundário, que incluem o uso de grandes doses de esterois de vitamina D por via intravenosa e grandes doses orais de cálcio na forma de agente quelante de fósforo. Nesse contexto, o uso de esterois de vitamina D torna-se um desafio, e muitos pacientes com hiperparatireoidismo secundário são impossibilitados de receber tratamento, visto que os metabolismos do cálcio e fósforo não podem ser adequadamente controlados para permitir o seu uso terapêutico seguro.

E. Paratireoidectomia

A cirurgia das paratireoides pode ser necessária para controlar o hiperparatireoidismo secundário em muitos pacientes submetidos à diálise prolongada. A probabilidade de paratireoidectomia aumenta progressivamente em função do número de anos de tratamento com diálise, e as taxas anuais de paratireoidectomia em pacientes submetidos à diálise regular não mudaram de modo apreciável nestes últimos 10 a 15 anos. O hiperparatireoidismo secundário grave deve ser minuciosamente documentado por critérios bioquímicos, radiográficos e histológicos do osso, se necessário, antes da realização da cirurgia. O diagnóstico de doença óssea relacionada com o alumínio deve ser considerado e excluído antes de proceder à paratireoidectomia, visto que o distúrbio pode agravar-se depois da cirurgia.

As indicações específicas para a paratireoidectomia incluem hipercalcemia persistente juntamente com níveis plasmáticos de PTH constantemente elevados, prurido refratário que não responde à diálise intensiva nem a outras intervenções clínicas, agravamento das calcificações extraesqueléticas e/ou hiperfosfatemia persistente apesar da restrição dietética de fósforo e uso contínuo de agentes quelantes de fósforo, dor óssea intensa ou fraturas, e calcifilaxia, com evidências bioquímicas de secreção excessiva contínua de PTH. Outras causas de hipercalcemia,

como sarcoidose, neoplasia maligna ou aporte de quantidades excessivas de cálcio ou vitamina D, precisam ser consideradas e excluídas.

As incertezas persistem quanto à realização de paratireoidectomia subtotal *versus* total em pacientes com hiperparatireoidismo secundário devido à DRC. O distúrbio reaparece em 15 a 30% dos pacientes submetidos à paratireoidectomia subtotal, o que é provavelmente devido à hiperplasia contínua no tecido paratireoideano remanescente. Em virtude dessa observação, juntamente com a capacidade de tratar efetivamente a hipercalcemia pós-operatória com calcitriol e outros esterois de vitamina D, a paratireoidectomia total constitui uma abordagem viável para tratamento a longo prazo. Entretanto, para os pacientes que poderão se submeter subsequentemente a transplante renal, a melhor preservação do metabolismo do cálcio em geral e o menor risco de hipocalcemia persistente após a restauração da função renal favorecem a paratireoidectomia subtotal em lugar da total.

Em geral, não é aconselhável fazer um implante do tecido paratireoideano remanescente no tecido subcutâneo do antebraço ou em outros locais, no esforço de preservar a função das glândulas paratireoides após a cirurgia. Esses enxertos podem exibir comportamento secretor autônomo e, em certas ocasiões, disseminam-se localmente para os tecidos adjacentes, causando hiperparatireoidismo recorrente. A ressecção cirúrgica adequada pode ser difícil.

F. Tratamento da intoxicação pelo alumínio

As manifestações clínicas e características histológicas da doença óssea relacionada com o alumínio melhoram durante o tratamento com DFO em pacientes submetidos à diálise regular. A remoção do alumínio durante a hemodiálise e diálise peritoneal aumenta substancialmente após a administração de DFO por vias intravenosa ou subcutânea antes dos procedimentos de diálise. Foi relatado benefício clínico em uma grande proporção de pacientes com doença óssea grave depois de 4 a 10 meses de tratamento.

As alterações bioquímicas durante o tratamento com DFO consistem em reduções dos níveis séricos de cálcio e elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina, sendo estes achados compatíveis com a melhora na mineralização óssea e atividade osteoblástica. Os níveis plasmáticos de PTH exibem modesta elevação em muitos pacientes, porém não se sabe se tal alteração resulta da remoção do alumínio das glândulas paratireoides ou de uma queda nos níveis séricos de cálcio. Em geral, as biopsias ósseas

sequenciais revelam aumento na formação óssea e melhora da mineralização. A quantidade de alumínio corável no osso diminui na maioria dos pacientes que melhoram com o tratamento, porém os pacientes anteriormente submetidos à paratireoidectomia respondem bem menos ou não têm resposta.

Podem-se verificar infecções graves e frequentemente fatais por espécies de *Rhizopus* e *Yersinia* em pacientes submetidos à diálise aos quais se administra DFO. A quelação do ferro pela DFO aumenta o suprimento de ferro para certos micro-organismos, tornando maior o seu potencial patogênico. Por esse motivo, a DFO deve ser usada cautelosamente e de modo criterioso no tratamento da intoxicação por alumínio em pacientes submetidos à diálise.

A DFO só deve ser administrada a pacientes com intoxicação sintomática pelo alumínio, devendo as evidências de toxicidade tecidual serem totalmente documentadas antes da instituição do tratamento. As doses de DFO não devem ultrapassar 0,5 a 1,0 g/semana, e os níveis plasmáticos de alumínio precisam ser monitorados em intervalos regulares. A administração subcutânea evita os níveis séricos elevados de ferrioxamina que podem ocorrer após doses intravenosas, podendo esta abordagem terapêutica limitar o risco de infecções oportunistas. Nos pacientes assintomáticos que apresentam evidências de depósito de alumínio no osso, a histologia e formação óssea frequentemente melhoram apenas com a retirada das medicações contendo alumínio e uso de compostos contendo cálcio para o controle da retenção de fósforo.

Chertow GM *et al.*: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245.

Finn WF *et al.*: Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;62:193.

Foley RN *et al.*: The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:210.

Joy MS, Finn WF: Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003;42:96.

Sprague SM *et al.*: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483.

Este trabalho foi sustentado, em parte, pela subvenção USPHS Grant DK-60107.

Insuficiência renal crônica e síndrome urêmica: problemas nutricionais

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, PhD, MPH, e Joel D. Kopple, MD

21



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Declínio na taxa de filtração glomerular.
- ▶ Diminuição do apetite ou anorexia.
- ▶ Anormalidades na absorção intestinal de alguns minerais e vitaminas.
- ▶ Anormalidades nas excreções urinária, intestinal e dérmica de nutrientes.
- ▶ Distúrbios do metabolismo de nutrientes.

▶ Considerações gerais

Nos pacientes com doença renal crônica (DRC), à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) declina, surgem numerosos *distúrbios nutricionais e metabólicos*, observando-se uma alteração nas *necessidades dietéticas* de muitos nutrientes. Esses distúrbios e alterações incluem: (1) diminuição do apetite ou anorexia; (2) anormalidades na absorção intestinal de certos minerais (p. ex., cálcio) e outros nutrientes, incluindo alguns oligoelementos (p. ex., ferro e, possivelmente, zinco) e vitaminas (p. ex., riboflavina); (3) anormalidades nas excreções urinária, intestinal e dérmica de nutrientes; e (4) distúrbios do metabolismo de nutrientes.

Os pacientes com insuficiência renal também estão propensos a acumular toxinas normalmente ingeridas em pequenas quantidades e prontamente excretadas pelos rins, como o alumínio. São observadas alterações nas concentrações e/ou composição de certas lipoproteínas, com proporção anormal dos lipídios e alteração na estrutura de algumas apolipoproteínas. Ocorre o acúmulo de oxidantes potencialmente tóxicos e compostos carbonílicos reativos no plasma e tecidos. A deficiência de antioxidantes — como as vitaminas C e E, além de possivelmente, o selênio — pode aumentar o estresse oxidativo, o qual, juntamente com inflamação na insuficiência renal, aumenta o risco de lesão endotelial e aterosclerose, levando à doença cardiovascular e às taxas mais elevadas de mortalidade habitualmente observadas em pacientes com DRC avançada.

▶ Patogenia

A. Desnutrição

Os pacientes com DRC avançada (estágios 4 e 5) frequentemente sofrem de *desnutrição proteico-energética*, definida como um estado de diminuição da massa proteica corporal com ou sem depleção de gordura ou estado de menor capacidade funcional devido à depleção proteico-energética, habitualmente causada, pelo menos em parte, pelo aporte inadequado de nutrientes em relação às demandas de nutrientes e/ou que melhora com a reposição nutricional. Na DRC, várias condições podem contribuir para a desnutrição proteico-energética ou emaciação. Como estas condições podem ser causadas por fatores além do aporte inadequado de nutrientes, os termos “emaciação” ou “consunção” (ou emaciação proteico-energética) também podem ser empregados em lugar de desnutrição proteico-energética. É importante reconhecer que, na insuficiência renal crônica (IRC) avançada — isto é, nos estágios 4 e 5 da DRC —, existem outros tipos de emaciação ou desnutrição. Esse estado tende particularmente a ocorrer com o cálcio, ferro, zinco bem como vitaminas C e B₆, o ácido fólico e 1,25-diidroxicolecalciferol.

Cerca de 33 a 50% dos pacientes com DRC avançada, incluindo os submetidos à diálise de manutenção, apresentam desnutrição leve a moderada, e 5 a 10% exibem desnutrição grave. Nos pacientes desnutridos com DRC, observa-se habitualmente *diminuição* do peso corporal relativo ou índice de massa corporal [IMC, peso corporal (kg) dividido pelo quadrado da altura em m²], da espessura da prega cutânea (uma estimativa da gordura corporal), diâmetro do músculo do braço (reflexo da massa corporal) e dos níveis de nitrogênio corporal total e potássio, bem como o *aumento* da água corporal total e água extracelular (Quadro 21.1). A desnutrição manifesta-se também por menores concentrações de muitas proteínas séricas, como a albumina, pré-albumina e transferrina. As concentrações séricas de lipoproteínas, incluindo o colesterol total, também podem estar reduzidas. São observadas baixas taxas de crescimento em crianças com DRC avançada. Com frequência, ocorrem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias.

Quadro 21.1 Manifestações da desnutrição proteico-energética em pacientes com doença renal crônica

Diminuição do aporte de alimentos
Baixo peso corporal (índice de massa corporal ou altura padronizada para o peso)
Diminuição da porcentagem de gordura corporal total e espessura da prega cutânea
Diminuição da massa muscular e da circunferência do braço
Baixa taxa de crescimento em crianças
Diminuição do nitrogênio corporal total
Níveis elevados de proteínas da fase aguda e citocinas pró-inflamatórias
Menores níveis de albumina, pré-albumina, transferrina e colesterol
Menores níveis plasmáticos de aminoácidos

O estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) indicou que o aporte nutricional de proteína e energia, assim como o estado nutricional começam a declinar quando a TFG é de cerca de 25 a 38 mL/min/1,73 m². Em análise transversal dos dados basais obtidos de mais de 1.700 indivíduos com DRC nos estágios 3 a 5, foi observado um declínio gradual, porém persistente, nas concentrações séricas de transferrina e albumina (Fig. 21.1), peso corporal, circunferência da porção média do braço e percentual de gordura corporal paralelamente à redução da TFG. Foi também constatada diminuição do aporte energético quando houve redução da TFG abaixo de cerca de 25 a 35 mL/min/1,73 m².

B. Causas da desnutrição e emaciação

O Quadro 21.2 relaciona as causas potenciais da desnutrição na insuficiência renal crônica.

1. Aporte inadequado de nutrientes — A *anorexia*, manifestação proeminente da IRC, agrava-se com a evolução da DRC, acreditando-se que seja causada por toxinas urêmicas. Os níveis séricos de leptina, um hormônio que induz à anorexia, também ficam elevados na uremia. Vários estudos descreveram uma relação inversa entre o nível sérico de leptina e o aporte nutricional de proteína ou uma relação direta entre o nível sérico de leptina e a perda de peso em pacientes submetidos à diálise. A elevação dos níveis séricos de leptina na DRC pode ser causada pelo comprometimento da degradação pelo rim enfermo e, possivelmente, pela estimulação da síntese da leptina pela insulina em pacientes com IRC que frequentemente apresentam hiperinsulinemia. A *inflamação*, comumente observada na insuficiência renal, está associada a maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que sabidamente induzem à anorexia.

Outros motivos do aporte inadequado de alimentos incluem os efeitos debilitantes da insuficiência renal e de doenças subjacentes (p. ex., diabetes melito, lúpus eritematoso), o impacto da doença progressiva sobre a capacidade do paciente de se

alimentar e distúrbios emocionais. Além disso, o fato de que os médicos e nutricionistas habitualmente recomendam uma dieta com baixo teor de proteína para os pacientes com DRC também desempenha um papel. A imposição de restrições no aporte de potássio e fósforo pode levar a nutrientes de sabor menos agradável para o paciente e de preparação mais difícil.

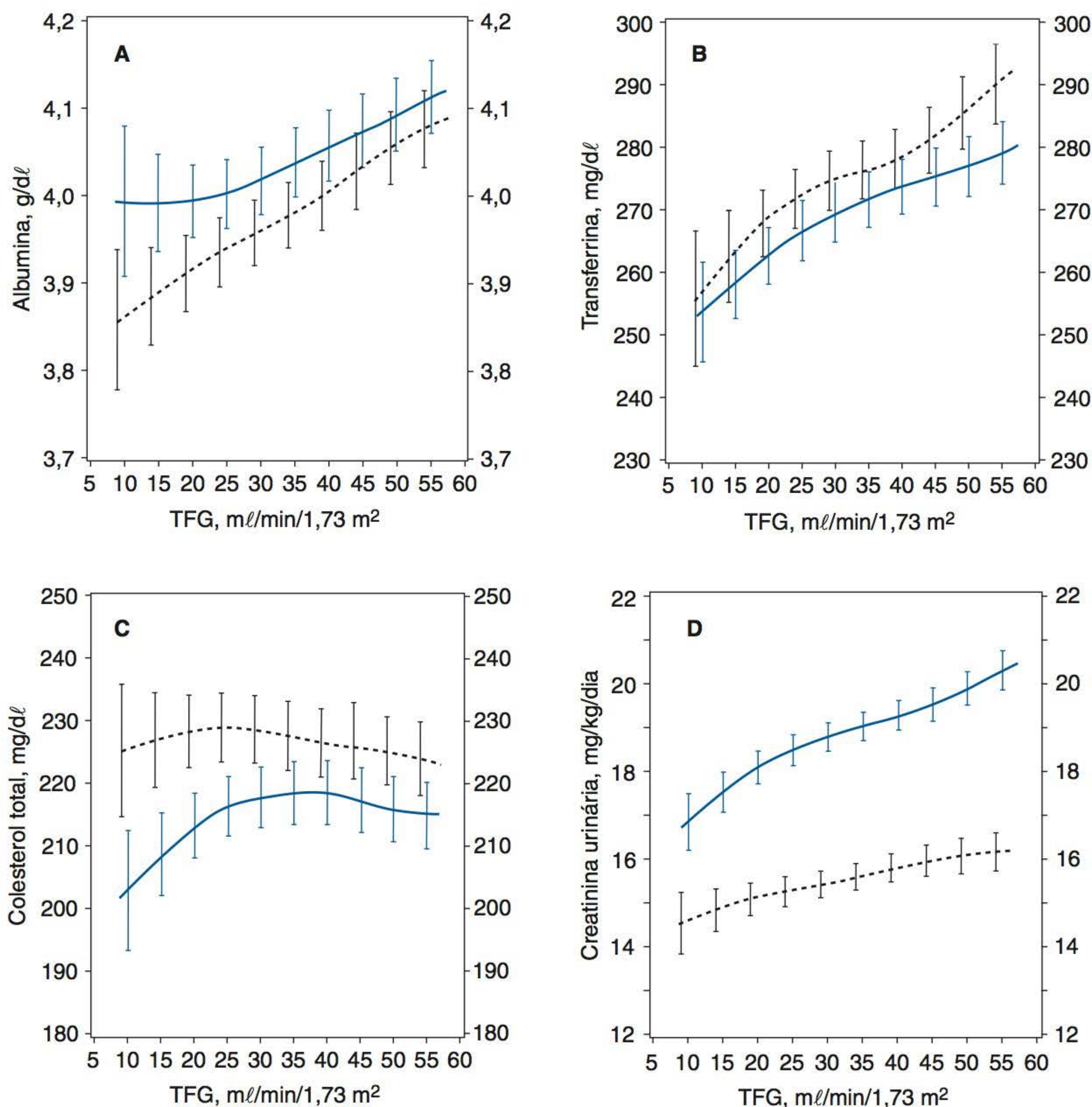
2. Maiores perdas de nutrientes — O próprio procedimento de diálise pode promover a emaciação através da remoção de nutrientes. Durante a hemodiálise de rotina, ocorrem perdas de cerca de 6 a 10 g de aminoácidos livres, quando os pacientes se encontram no estado pós-absortivo (em jejum), e de cerca de 8 a 10 g, quando se encontram no estado pós-prandial. São também removidos cerca de 2 a 3 g de peptídeos ou aminoácidos ligados. O uso de hemodialisadores de polissulfona de alto fluxo pode levar a maiores perdas de aminoácidos. Durante a diálise peritoneal, ocorre perda de cerca de 2 a 3,5 g de aminoácidos livres, 8 a 9 g da proteína total e 5 a 6 g de albumina no dialisado, diariamente. Em caso de peritonite leve, a quantidade de proteína removida aumenta para uma média de 15 g/dia. Foram relatadas perdas proteicas peritonais de até 100 g/dia na peritonite grave. As perdas de proteína caem rapidamente com a antibioticoterapia, porém permanecem elevadas durante muitos dias a semanas.

As *vitaminas* hidrossolúveis e outros compostos bioativos também são removidos pela hemodiálise e diálise peritoneal. Embora essas perdas de vitaminas possam ser teoricamente repostas com a dieta ou suplementações multivitamínicas, tais medidas podem ser subótimas em pacientes com aporte insuficiente de nutrientes, devido a numerosas barreiras clínicas, sociais ou financeiras.

Por fim, muitos pacientes com IRC frequentemente perdem quantidades substanciais de sangue em consequência de sangramento gastrointestinal oculto, obtenção frequente de amostras de sangue para exames laboratoriais e sequestro de sangue no hemodialisador. Como o sangue é rico em proteínas, essas perdas podem contribuir para uma perda adicional de proteínas. Por exemplo, um indivíduo com hemoglobina de 12 g/dL e nível sérico total de proteína 7 g/dL perde aproximadamente 16,5 g de proteína para cada 100 mL de sangue removido.

3. Aumento efetivo do catabolismo — Os pacientes com DRC apresentam habitualmente outras condições *comórbidas concomitantes* que muitas vezes induzem a um estado hiper-catabólico e podem impedir fisicamente a ingestão, absorção gastrointestinal ou assimilação de alimentos (p. ex., pancreatite, cirurgia gastrointestinal). A hemodiálise por si só pode aumentar a *degradação efetiva de proteínas* e promover um balanço nitrogenado negativo. As membranas de hemodiálise mais bioincompatíveis, como o cuprofan, tende mais a estimular a liberação de interleucinas e promover uma degradação efetiva de proteínas do que as membranas mais biocompatíveis. O acúmulo de *toxinas urêmicas* de formação endógena pode provocar emaciação mais diretamente. Na insuficiência renal, ocorrem concentrações plasmáticas ou teciduais elevadas de provavelmente centenas de produtos metabólicos. Alguns desses compostos são bioativos, podendo exercer ações catabólicas ou antianabólicas.

A *acidemia* aumenta a descarboxilação de aminoácidos de cadeia ramificada e produz catabolismo proteico no músculo



▲ **Fig. 21.1** Níveis médios de medidas bioquímicas do estado nutricional como função da taxa de filtração glomerular (TFG) no estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Os níveis médios estimados com intervalos de confiança de 95% dos marcadores nutricionais bioquímicos são mostrados como função da TFG (sexo masculino, linha sólida; sexo feminino, linha tracejada), controlados por idade, raça e uso de dietas com restrição proteica e energética. Nos homens, a inclinação da relação foi maior em uma TFG = 12 do que em uma TFG = 55 mL/min/1,73 m² para uma concentração sérica total de colesterol ($p = 0,014$). **A:** homens, $N = 1.065$ ($p = 0,004$); mulheres, $N = 698$ ($p < 0,001$). **B:** homens, $N = 1.065$ ($p < 0,001$); mulheres, $N = 698$ ($p < 0,001$). **C:** homens, $N = 1.063$ ($p = 0,052$); mulheres, $N = 694$ ($p = 0,63$). **D:** homens, $N = 1.017$ ($p < 0,001$); mulheres $N = 664$ ($p < 0,001$). (Reimpressa, com autorização, de Kopple J *et al.*: Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD Study. *Kidney Int* 2000;57:1688.)

Quadro 21.2 Causas da desnutrição proteico-energética em pacientes com doença renal crônica

A. Aporte inadequado de nutrientes

1. Anorexia¹
Causada por toxicidade urêmica
Causada por comprometimento do esvaziamento gástrico
Causada por inflamação com ou sem condições comórbidas¹
Causada por distúrbios emocionais e/ou psicológicos
2. Restrições dietéticas
Restrições prescritas: dieta com baixo teor de potássio e fósforo
Restrições sociais: pobreza, suporte dietético inadequado
Incapacidade física: incapacidade de adquirir ou preparar o alimento ou ingeri-lo

B. Fontes de perda de nutrientes em pacientes submetidos à diálise

1. Perda através da membrana de hemodiálise para o hemodialisado
2. Aderência à membrana ou tubo de hemodiálise
3. Perda no dialisado peritoneal

C. Hipercatabolismo causado por doenças comórbidas

1. Doenças cardiovasculares¹
2. Complicações diabéticas
3. Infecção e/ou sepse¹
4. Outras condições comórbidas¹

D. Hipercatabolismo associado ao tratamento com diálise

1. Balanço proteico negativo
2. Balanço energético negativo

E. Distúrbios endócrinos da uremia

1. Resistência à insulina
2. Resistência ao hormônio do crescimento e ao IGF-1
3. Aumentos dos níveis séricos de glucagon e sensibilidade ao glucagon
4. Hiperparatireoidismo
5. Outros distúrbios endócrinos

F. Acidemia com acidose metabólica

G. Perda concomitante de nutrientes com perdas frequentes de sangue

H. Inflamação

¹A condição também pode estar associada à inflamação. IGF-1, fator de crescimento insulino-símile 1.

Adaptado, com autorização, de Kalantar-Zadeh K et al.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 2004;80:299.

esquelético, reabsorção óssea e balanço nitrogenado negativo. Os *distúrbios endócrinos* da uremia também podem promover emaciação. A resistência às ações da insulina e do fator de crescimento insulino-símile 1, bem como a hiperglucagonemia podem promover a perda de proteínas. O paratormônio aumenta a gliconeogênese hepática, podendo, por fim, resultar em perda de proteína. A constatação de que o 1,25-diidroxico-lecalciferol possui efeitos disseminados sobre o metabolismo do cálcio, que a deficiência de vitamina D pode causar miopatia proximal e que o 25-hidroxico-lecalciferol estimula a síntese da proteína muscular *in vitro* sugere que a deficiência de 1,25-diidroxico-lecalciferol pode constituir outra causa da perda proteica muscular.

As toxinas urêmicas de origem exógena podem causar debilidade (p. ex., alumínio) e, possivelmente, emaciação. Por fim, como os rins sintetizam ou degradam muitos compostos biologicamente ativos — como certos aminoácidos, hormônios peptídicos, outros peptídios, glicose e ácidos graxos —, é possível que a perda dessas atividades metabólicas do rim na insuficiência renal possa romper o metabolismo do corpo e promover consumação proteico-energética.

4. Inflamação — A DRC avançada e o tratamento com diálise podem sustentar a inflamação e resposta da fase aguda associada, com elevação das proteínas séricas da fase aguda e redução das proteínas da fase aguda negativa. As causas potenciais da inflamação de pacientes com DRC estão relacionadas no Quadro 21.3. Em pacientes em diálise de manutenção, os indicadores de inflamação são correlacionados com anorexia, emaciação e desnutrição. Esses achados, juntamente com os efeitos catabólicos conhecidos de algumas citocinas pró-inflamatórias, favoreceram a conclusão de que a inflamação promove emaciação. Na

Quadro 21.3 Possíveis causas da inflamação em pacientes com DRC e DRT¹

Causas da inflamação devido à DRC ou diminuição da TFG

1. Diminuição da depuração das citocinas pró-inflamatória
2. Sobrecarga de volume²
3. Estresse oxidativo (p. ex., radicais de oxigênio)²
4. Estresse por carbonila (p. ex., pentosidina e produtos finais da glicação avançada)
5. Menores níveis de antioxidantes (p. ex., vitamina E, vitamina C, carotenoides, selênio, glutathione)²
6. Deterioração do estado nutricional proteico-energético e do consumo de alimentos²

Coexistência de condições comórbidas

1. Doenças inflamatórias com comprometimento renal (LES, HIV etc.)
2. Maior prevalência de condições comórbidas (DCV, DM, idade avançada etc.)²

Outros fatores inflamatórios relacionados com o tratamento com diálise

Hemodiálise

1. Exposição ao tubo de diálise
2. Membranas de diálise com menor biocompatibilidade (p. ex., cuprofane)
3. Impurezas na água de diálise e/ou dialisado
4. Retrofiltração ou retrodifusão de contaminantes
5. Corpos estranhos (como PTFE) em enxertos de acesso para diálise
6. Cateter intravenoso

Diálise peritoneal

1. Episódios de peritonite franca ou latente²
2. Cateter de DP como corpo estranho e suas infecções relacionadas
3. Exposição constante à solução de DP

¹DRC, doença renal crônica; DRT, doença renal terminal; TFG, taxa de filtração glomerular; LES, lúpus eritematoso sistêmico; HIV, vírus da imunodeficiência humana; DCV, doença cardiovascular; DM, diabetes melito; PTFE, politetrafluoroetileno; DP, diálise peritoneal.

²O fator mencionado também pode estar associado à desnutrição proteico-energética.

inflamação, as concentrações séricas de proteínas da fase aguda negativas diminuem; incluem albumina, transferrina, proteína de ligação do retinol, transtiretina (pré-albumina) e certas lipoproteínas. A maioria dos estudos sugere que a concentração sérica de proteína C reativa (PCR), um marcador da inflamação, fica aumentada em cerca de 30 a 50% dos pacientes norte-americanos e europeus submetidos à diálise, bem como, talvez, em menor proporção de pacientes asiáticos. Foi argumentado que estes níveis elevados de citocinas podem promover a emaciação proteico-energética em pacientes com DRC ao induzir à anorexia e produzir catabolismo proteico, como, por exemplo, através da ativação das enzimas proteolíticas liberadas pelos granulócitos, ou da supressão da síntese das proteínas. Com efeito, a síntese da albumina frequentemente fica suprimida quando os níveis séricos de PCR estão elevados.

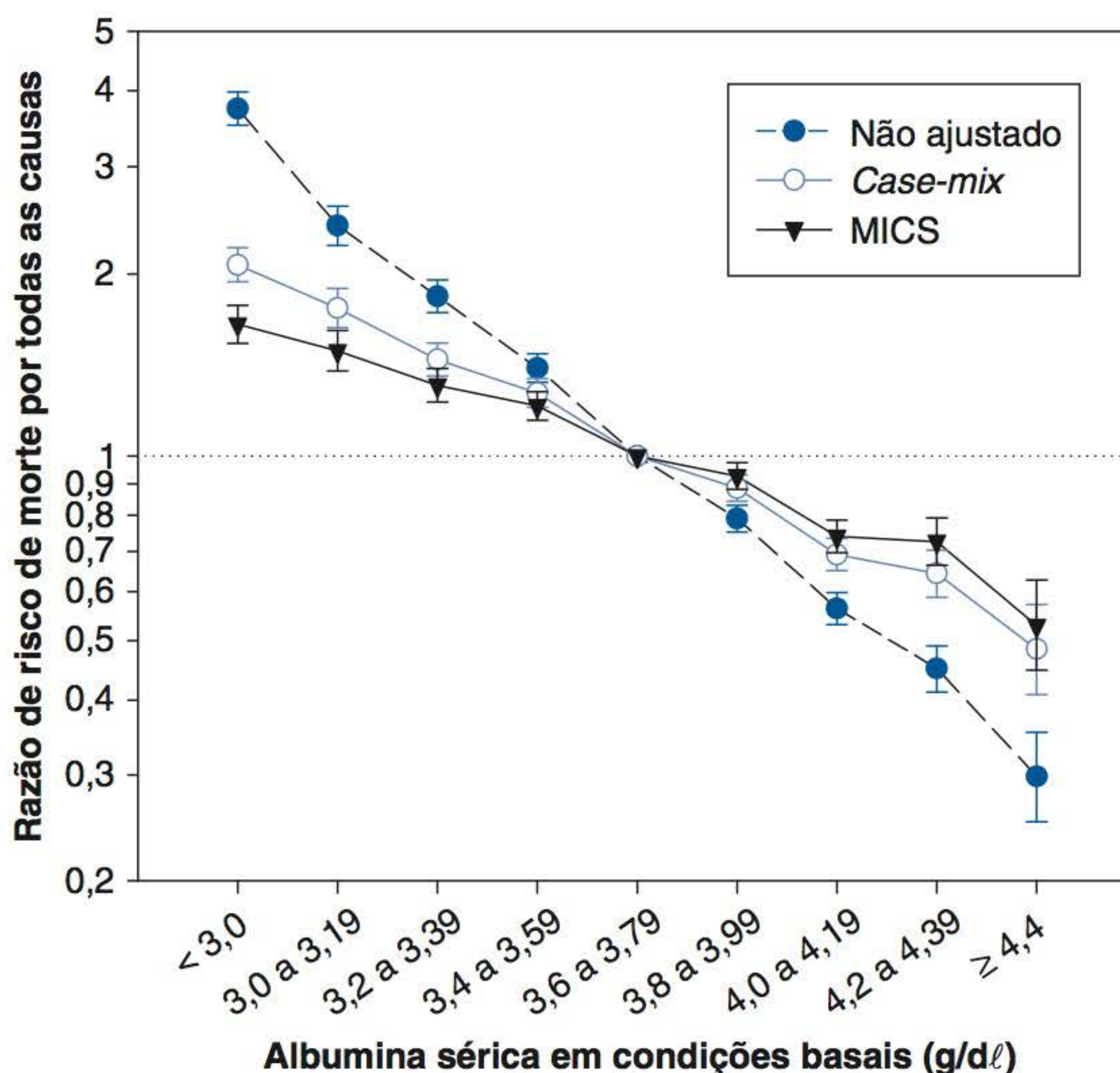
As membranas de hemodiálise tanto biocompatíveis quanto bioincompatíveis, tubos e filtros de hemodiálise, enxertos sintéticos arteriovenosos tanto funcionantes quanto velhos e trombosados, outros acessos vasculares e cateteres de diálise peritoneal, hemodialisado e, possivelmente, as soluções de diálise peritoneal e infecções de baixo grau, como as causadas por *Chlamydia*, podem estimular a resposta inflamatória em pacientes com DRC através da ativação dos monócitos e/ou macrófagos. A seguir, tais células inflamatórias liberam as citocinas (p. ex., IL-1, IL-6 e TNF- α) que estimulam a resposta da fase aguda. Por fim, tanto os *oxidantes* quanto os compostos

carbonila, bem como a deficiência de antioxidantes podem causar lesão e inflamação teciduais, além de possivelmente, gerar um estado catabólico.

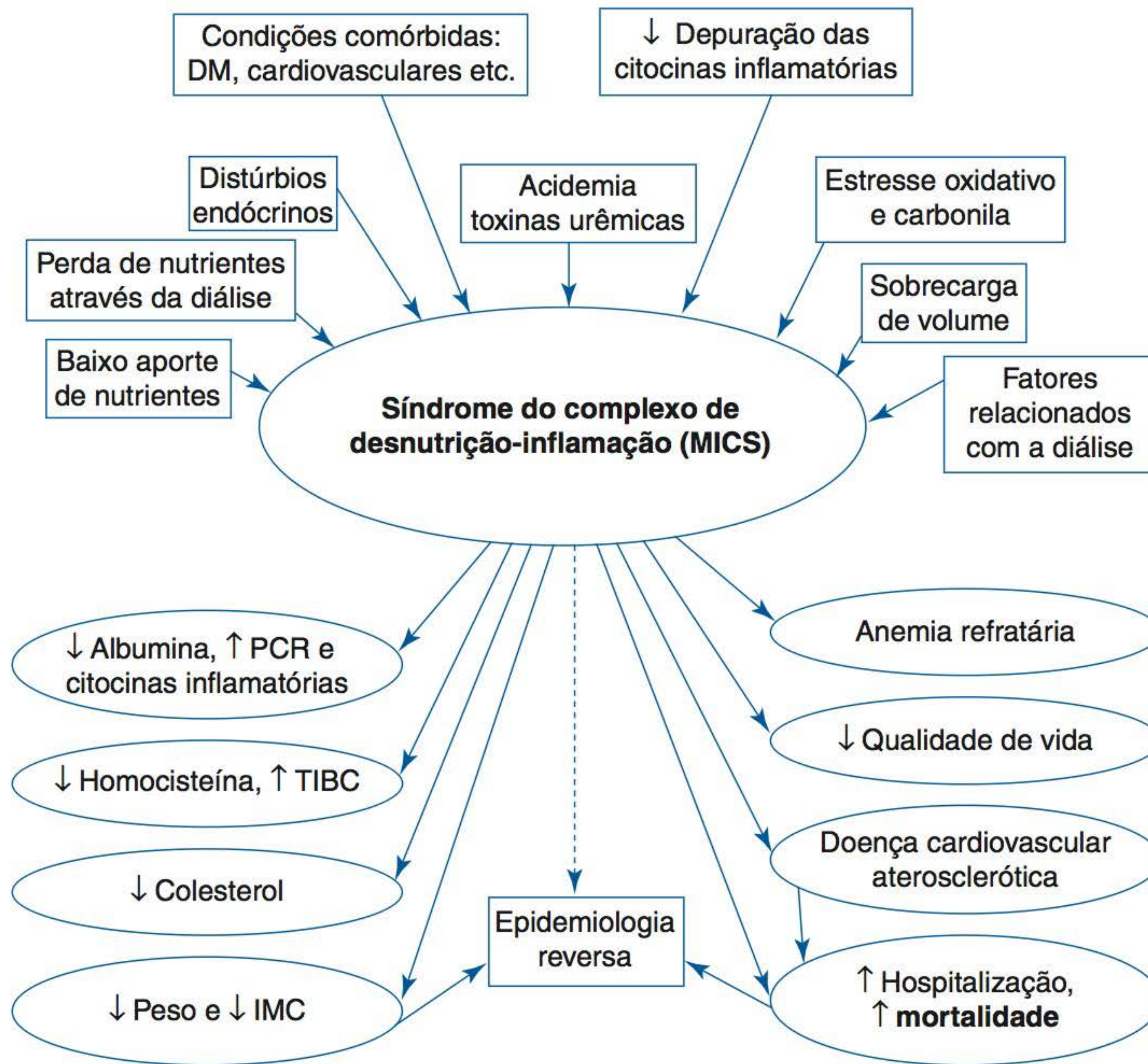
C. Complexo desnutrição-inflamação e desfecho clínico

O estado nutricional é um poderoso preditor de morbidade e mortalidade bem como de qualidade de vida em pacientes com DRC. O baixo consumo de proteína nutricional, diminuição do peso corporal para determinada altura, como IMC, e baixas concentrações séricas de albumina, transtiretina, ureia, creatinina, colesterol, bicarbonato e fósforo também estão associados a maior risco de mortalidade em pacientes submetidos à diálise. A albumina sérica constitui, provavelmente, o mais poderoso preditor de mortalidade em pacientes em diálise de manutenção (Fig. 21.2). Algumas dessas medições — como aporte proteico diário [conforme determinado pelo equivalente proteico normalizado de aparecimento de nitrogênio total (nPNA)] e concentrações séricas de colesterol, fósforo e bicarbonato — exibem uma relação de curva em J ou U com a mortalidade, visto que os valores tanto baixos quanto muito altos estão associados a menor sobrevida.

Como a obesidade e hipercolesterolemia estão paradoxalmente associadas a maior sobrevida e mortalidade cardiovascular



▲ Fig. 21.2 Associação entre albumina sérica e mortalidade. MICS, síndrome do complexo desnutrição-inflamação.



▲ **Fig. 21.3** Representação esquemática das causas e consequências da síndrome do complexo desnutrição-inflamação ou desnutrição-inflamação-aterosclerose. IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C reativa; DM, diabetes melito; TIBC, capacidade total de ligação do ferro.

mais baixa em pacientes submetidos à diálise de manutenção, foi descrita uma *epidemiologia reversa* de fatores de risco cardiovasculares. Acredita-se que este fenômeno seja principalmente devido ao efeito avassalador da desnutrição e inflamação, ambas comuns na IRC. Com efeito, de acordo com alguns pesquisadores, a forte associação observada entre desnutrição e mortalidade em pacientes com DRC resulta do papel aterogênico da inflamação. Como as causas e consequências da desnutrição e inflamação exibem considerável superposição, e muitas das manifestações clínicas da desnutrição e inflamação são idênticas, foi sugerido o termo *síndrome do complexo desnutrição-inflamação* (MICS)* para indicar a estreita associação entre desnutrição e inflamação em pacientes com DRC e sua ligação com o desfecho clínico (Fig. 21.3).

* N.R.T.: também conhecida como MIA (desnutrição, inflamação e aterosclerose).

A existência de medições indicando desnutrição ou inflamação em pacientes com DRC ou submetidos à diálise de manutenção tornou-se uma grande preocupação para os pesquisadores e médicos, visto que há forte associação entre os marcadores da MICS, como hipoalbuminemia, hipocolesterolemia e subpeso, assim como maior risco de morte. Essa questão é de importância particular, visto que, em pacientes submetidos à diálise de manutenção nos EUA, a taxa de mortalidade, especialmente por doença cardiovascular, tem permanecido inapropriadamente alta, acima de 20% por ano, e que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão, hipercolesterolemia e obesidade, não apenas parecem não estar associados a esse elevado risco de morte como também exibem paradoxalmente um efeito protetor, isto é, epidemiologia reversa. A discrepância temporal entre os fatores de risco competitivos pode desempenhar um papel, sendo possível que os efeitos deletérios associados à subnutrição possam se manifestar em um período de tempo muito mais curto em comparação com o das consequências da

superalimentação, que habitualmente requerem maior tempo para se manifestarem. De acordo com essa teoria, muitos pacientes em diálise podem morrer prematuramente de subnutrição antes que possam sofrer as consequências cardiovasculares da superalimentação.

Garibotto G *et al.*: Protein and amino acid metabolism in renal disease and renal failure. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, ed 2. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 1–24.

Himmelfarb J *et al.*: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524.

Kalantar-Zadeh K *et al.*: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793.

Kalantar-Zadeh K *et al.*: Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864.

Kalantar-Zadeh K *et al.*: Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:299.

Mitch WE: Insights into the abnormalities of chronic renal disease attributed to malnutrition. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 1): S22.

Pupim LB *et al.*: Protein homeostasis in chronic hemodialysis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:89.

Stenvinkel P *et al.*: IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216.

► Achados clínicos

A. A avaliação do estado nutricional

Classicamente, três categorias principais de investigação, isto é, aporte nutricional, medições bioquímicas e composição corporal — são utilizadas para avaliar o estado nutricional proteico-energético em pacientes com DRC. São também usados escores compostos, baseados em medidas de avaliação nessas categorias; incluem a avaliação global subjetiva (AGS) da nutrição e no escore de desnutrição-inflamação (MIS). As medidas nutricionais de base mais tecnológica usadas em pacientes com DRC incluem a absorciometria dos raios X de dupla energia (DEXA), medidas de nitrogênio ou potássio corporais totais, pesagem subaquática, impedância bioelétrica e interatância com infravermelho. Essas quatro categorias de ferramentas de avaliação nutricional são descritas no Quadro 21.4. Conforme indicado no referido quadro, muitas dessas categorias também respondem à inflamação, fornecendo uma medida de sua gravidade. Por conseguinte, existe uma superposição entre a desnutrição e a inflamação tanto em nível de diagnóstico quanto etiológico. Na atualidade, não tem havido acordo quanto a uma abordagem uniforme para classificar a gravidade da desnutrição em pacientes com IRC.

As Clinical Procedure Guidelines on Nutrition in Chronic Renal Disease and Renal Failure do National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) recomendam que os pacientes com DRC não submetidos à diálise

Quadro 21.4 Classificação sistemática das ferramentas de avaliação da desnutrição proteico-energética (DPE) em pacientes submetidos à diálise de manutenção¹

Aporte nutricional

1. Direto: inquéritos e diários alimentares, bem como questionários de frequência alimentar²
2. Indireto: com base no aparecimento do nitrogênio ureico: nPNA (nPCR)²

Composição corporal

1. Medidas baseadas no peso: IMC, índice de peso-altura, peso sem edema e peso sem gordura²
2. Avaliação antropométrica da pele e do músculo através de compasso: prega cutânea e massa muscular dos membros²
3. Elementos corporais totais: potássio corporal total
4. Métodos baseados em feixes de energia: DEXA, BIA e NIR²
5. Outros métodos relacionados com feixes de energia: nitrogênio corporal total
6. Outros métodos: pesagem subaquática

Sistemas de escores

1. AGS convencional e suas modificações (p. ex., DMS, MIS, versão CANUSA)²
2. Outros escores: HD-PNI, outros (p. ex., Wolfson, Merkus, Merckman)²

Valores laboratoriais

1. Proteínas viscerais (reagentes da fase aguda negativos): albumina, pré-albumina e transferrina²
2. Lipídios: colesterol, triglicerídios, outros lipídios e lipoproteínas²
3. Proteínas somáticas e substitutos do nitrogênio: creatinina e ureia
4. Fatores de crescimento: IGF-1 e leptina
5. Contagem de células do sangue periférico: contagem de linfócitos

¹nPNA, aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; nPCR, taxa de catabolismo proteico normalizada; IMC, índice de massa corporal; DEXA, absorciometria dos raios X de dupla energia; BIA, análise de bioimpedância; NIR, interatância com infravermelho; AGS, avaliação global subjetiva do estado nutricional; DMS, escore de diálise-desnutrição; MIS, escore de desnutrição-inflamação; CANUSA, modificação do AGS com base no estudo Canada-USA; HD-PNI, índice nutricional de prognóstico de hemodiálise; IGF-1, fator de crescimento insulino-símile 1; PCR, proteína C reativa; IL, interleucina (p. ex., IL-1 e IL-6); TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

²A ferramenta de avaliação mencionada também pode ser alterada pela inflamação.

com TFG inferior a 20 mL/min tenham avaliações nutricionais periódicas para medidas seriadas de um conjunto de marcadores, incluindo pelo menos uma medida de cada uma das seguintes categorias: (1) albumina sérica, (2) peso corporal verdadeiro sem edema e percentual do peso corporal atual, (3) ASG e (4) nPNA ou entrevistas e inquéritos nutricionais.

B. Avaliação do consumo de proteína nutricional

Em pacientes com DRC, o consumo de proteína nutricional pode ser estimado através de entrevistas e inquéritos dietéticos, bem como pelo nPNA, isto é, o equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio total normalizado para o volume de distribuição da ureia ou alguma outra função da massa corporal; medida também conhecida como taxa de catabolismo proteico

normalizada (nPCR) em pacientes submetidos à diálise. Como o controle do consumo de proteína é fundamental no controle nutricional dos pacientes com insuficiência renal, é importante proceder à acurada monitoração do aporte de nitrogênio.

Um método simples e prático para avaliar a adesão do paciente ao consumo de proteína nutricional prescrito utiliza a seguinte fórmula:

$$\text{Aporte estimado de proteína} = 6,25 \\ \times (\text{NUU} + 30 \text{ mg/kg} \times \text{PC})$$

Em que NUU é o nitrogênio ureico urinário medido em uma coleta de urina de 24h. Se a proteinúria do paciente consistir em 5 g/dia ou mais, esta quantidade precisará ser acrescentada ao aporte proteico estimado

C. Papel do consumo de proteína nutricional

Os diferentes métodos empregados para retardar a velocidade de progressão da insuficiência renal crônica em pacientes com DRC são discutidos no Cap. 22. A dieta hipoproteica é um de tais métodos. Nestes últimos anos, três tipos de dieta com baixo teor de nitrogênio foram utilizados para o tratamento dos pacientes com IRC: (1) dieta hipoproteica fornecendo cerca de 0,55 a 0,60 g de proteína/kg do peso corporal/dia; (2) dieta com teor muito baixo de proteína, fornecendo aproximadamente 16 a 20 g/dia de proteína de qualidade variada (cerca de 0,28 g de proteína/kg/dia), suplementada com aproximadamente 10 a 20 g/dia dos nove aminoácidos essenciais; e (3) dieta semelhante com 16 a 20 g de proteína, geralmente suplementada com quatro aminoácidos essenciais — histidina, lisina, treonina e triptofano — e os análogos cetoácidos ou hidroxíácidos dos outros cinco aminoácidos essenciais, algumas vezes com adição de alguns outros aminoácidos.

Várias metanálises indicam que as dietas hipoproteicas são eficazes em retardar a velocidade de progressão da DRC para a terapia de reposição renal (diálise de manutenção ou transplante renal). Esse efeito, em média, apesar de bem-definido, não é espetacular, requerendo, com frequência, muitos meses de tratamento para se tornar evidente.

Uma questão ainda não resolvida é definir se uma dieta hipoproteica retarda a progressão da insuficiência renal em pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA). Como a restrição da proteína nutricional exerce muitos dos mesmos efeitos hemodinâmicos e outros efeitos fisiológicos iguais aos dos IECA e BRA sobre os rins, é possível que os efeitos protetores renais de uma dieta hipoproteica, quando combinada com o uso de IECA e BRA, sejam mais replicativos do que aditivos.

Para a DRC nos estágios 1 e 2 da DRC (TFG > 60 mL/min), quase não há informação sobre a prescrição de fósforo e proteína nutricional mais desejável. Na atualidade, o consumo de proteína não costuma ser restrito para estes pacientes, exceto possivelmente para 0,80 a 1 g de proteína e 1.200 a 1.400 mg de fósforo/kg/dia, a não ser que haja evidências de declínio contínuo da função renal. Em tais circunstâncias, o paciente é tratado conforme indicado adiante.

Para a DRC no estágio 3, a dieta hipoproteica e com baixo teor de fósforo pode retardar a progressão. Uma dieta

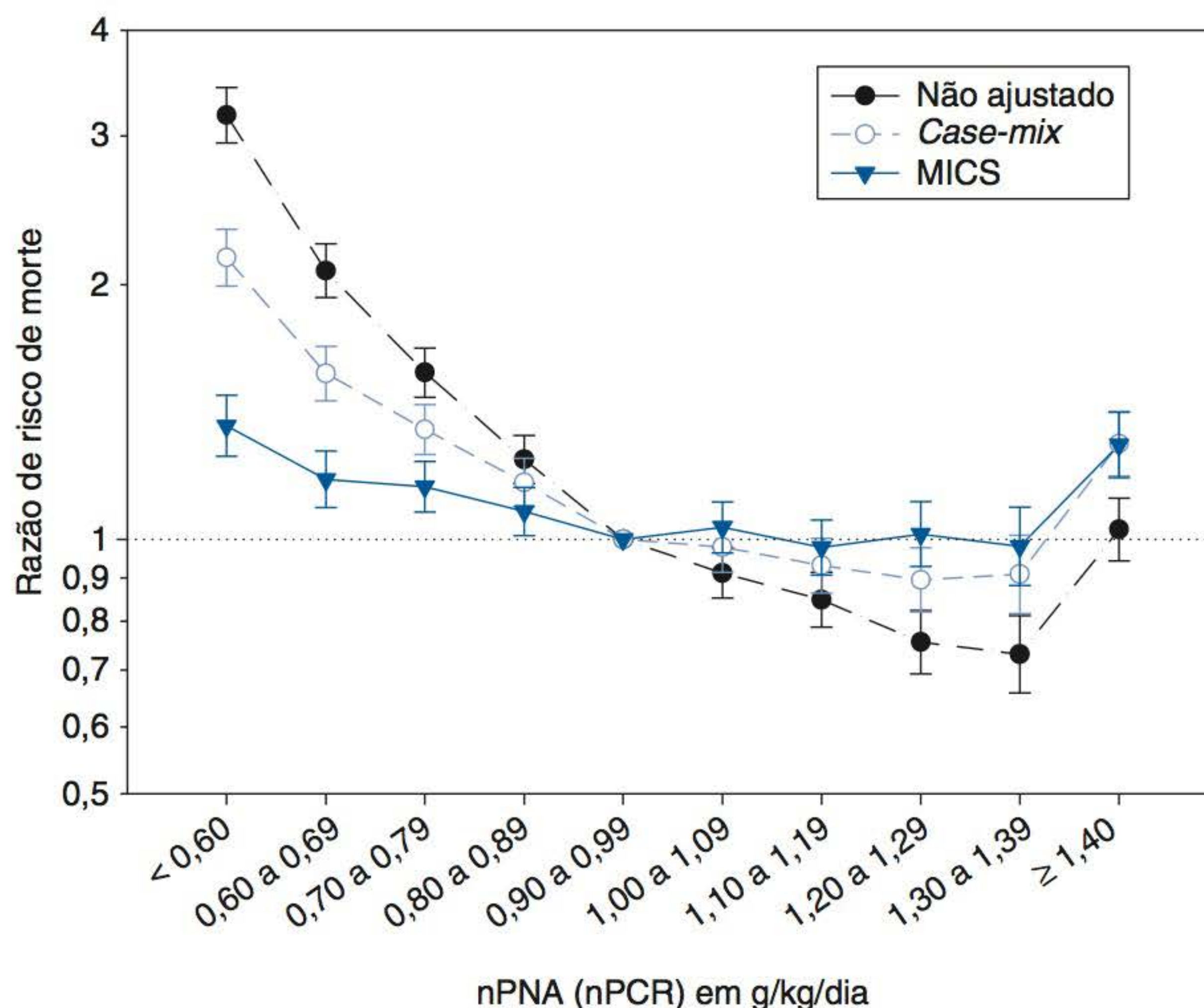
fornecendo cerca de 0,60 a 0,75 g de proteína/kg/dia, dos quais pelo menos 0,35 g/kg/dia consistem em proteína de alto valor biológico, é necessária para assegurar um consumo suficiente dos aminoácidos essenciais.

Para a DRC nos estágios 4 e 5, as vantagens potenciais de uma dieta hipoproteica e com baixo teor de fósforo são mais imperiosas. Uma dieta hipoproteica gera menos compostos nitrogenados, potencialmente tóxicos tanto sistemicamente quanto para o próprio rim. Além disso, a dieta hipoproteica geralmente contém menos fósforo e potássio, cuja redução é habitualmente obrigatória nesses estágios avançados de insuficiência renal. A prescrição para tais pacientes deve ser de 0,60 g de proteína/kg/dia ou, se isto não for viável, até 0,75 g de proteína/kg/dia. Essa dieta geralmente mantém um balanço nitrogenado neutro ou positivo, contanto que o aporte energético não seja deficiente. Pelo menos 50% do consumo de proteína nas referidas dietas hipoproteicas devem ser de alto valor biológico. O teor de proteína de tal dieta deve ser aumentado em 1 g/dia de proteína de alto valor biológico para cada grama de proteína excretada diariamente na urina. Entretanto, apenas 10 a 20% dos indivíduos com doença renal crônica demonstram o desejo e são capazes de aderir a dietas que fornecem 0,60 g de proteína/kg/dia ou com teor muito baixo de proteína suplementadas com aminoácidos essenciais.

D. Necessidades nutricionais de proteína em pacientes submetidos à diálise de manutenção

Algumas diretrizes atuais, incluindo as do K/DOQI, recomendam um indicador nutricional para a instituição da terapia de reposição renal. Com efeito, em pacientes com DRC no estágio 5 (TFG < 15 mL/min), não submetidos à diálise de manutenção, se for constatado o desenvolvimento de desnutrição proteico-energética, ou se ela persistir apesar dos esforços vigorosos para otimizar o consumo de proteína e aporte energético, e não houver causa aparente para a desnutrição, a não ser um baixo consumo de nutrientes, recomenda-se iniciar a diálise de manutenção ou realizar um transplante renal.

Estudos de balanço nitrogenado sugerem que os pacientes em hemodiálise de manutenção necessitam, em sua maioria, de mais de 1 g de proteína/kg/dia para manter tanto o balanço proteico quanto a proteína corporal total normal. A alta necessidade de proteína pode decorrer do fato de que os pacientes em diálise de manutenção têm maior necessidade de proteína nutricional devido à remoção de aminoácidos e peptídios pelo procedimento da diálise bem como, possivelmente, porque a hemodiálise parece estimular o catabolismo da proteína ao produzir resposta catabólica inflamatória. Na atualidade, as Clinical Practice Guidelines da K/DOQI recomendam 1,2 g de proteína/kg do peso corporal/dia aos pacientes clinicamente estáveis submetidos à hemodiálise de manutenção e 1,2 a 1,3 g de proteína/kg/dia aos pacientes submetidos à diálise peritoneal (DP) crônica. Pelo menos 50% da proteína nutricional devem ser de alto valor biológico. É possível que os pacientes em DP, que apresentam depleção de proteína, possam se tornar mais anabólicos quando consomem até 1,4 g de proteína/kg/dia. Um estudo recente mostrou que a taxa de mortalidade mais baixa está associada a um consumo de proteína (nPNA) situado entre 0,9 e 1,4 g de proteína/kg/dia (Fig. 21.4).



▲ **Fig. 21.4** Consumo de proteína e sobrevida de pacientes submetidos à hemodiálise de manutenção. MICS, síndrome do complexo desnutrição-inflamação; nPNA, aparecimento de nitrogênio proteico normalizado; nPCR, taxa de catabolismo proteico normalizada.

E. Aporte energético

Nos pacientes com DRC não dialisados e naqueles submetidos à diálise de manutenção, o gasto energético, medido por calorimetria indireta, parece normal em repouso e na posição sentada, após a ingestão de refeição-padrão e com exercício definido. A determinação do balanço nitrogenado em pacientes com DRC no estágio 5 fora de diálise, consumindo 0,55 a 0,60 g de proteína/kg/dia, indica que a quantidade de aporte energético necessária para assegurar um balanço nitrogenado neutro ou positivo é de cerca de 35 kcal/kg/dia. Entretanto, a maioria dos estudos sobre os hábitos dietéticos dos pacientes com DRC nos estágios 4 e 5 não submetidos à diálise e dos pacientes em diálise indica que o aporte energético médio é inferior a esse nível, sendo habitualmente de cerca de 24 a 27 kcal/kg/dia.

As Clinical Practice Guidelines da K/DOQI recomendam atualmente que o aporte energético para os pacientes não dialisados com DRC avançada (TFG < 25 mL/min) e os pacientes em diálise de manutenção seja de 35 kcal/kg/dia para os indivíduos com menos de 60 anos e de 30 a 35 kcal/kg/dia para os pacientes a partir dos 60 anos, habitualmente mais sedentários (Quadro 21.5). Recomenda-se o mesmo aporte energético para os indivíduos com DRC nos estágios 3 ou 4 (TFG < 60 mL/min/1,73 m²).

Como o aporte de energia (e consumo de proteína) parece diminuir quando a TFG cai para cerca de 35 a 50 mL/min/1,73 m²,

é importante, a fim de prevenir a desnutrição, monitorar o consumo nutricional e tratar os aportes inadequados mesmo em adultos de aspecto saudável e clinicamente estáveis, quando a TFG diminui para tal nível. Esse baixo nível de TFG pode estar associado a níveis séricos de creatinina de apenas 1,5 a 2,5 mg/dL em alguns pacientes adultos.

Caglar K *et al.*: Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002;62:1054.

Fouque D: Influence of dietary protein intake on the progression of chronic renal insufficiency. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, ed 2. Kopple J, Massry S (editors). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 261–286.

Pupim L *et al.*: Assessment of protein–energy nutritional status. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, ed 2. Kopple J, Massry S (editors). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 223–240.

► Complicações

A. Controle de outros fatores nutricionais

O número e magnitude das mudanças a serem feitas no consumo nutricional de pacientes com DRC são tão grandes que, se tais mudanças fossem apresentadas de uma vez só ao paciente, ele poderia ficar confuso e perder a motivação de

Quadro 21.5 Consumo de nutrientes dietéticos recomendado aos pacientes adultos submetidos à hemodiálise de manutenção

Macronutrientes e fibras	Consumo recomendado
Consumo de proteínas da dieta (CPD) ¹	1,2 g/kg do peso corporal/dia para os pacientes em HD de manutenção clinicamente estáveis (pelo menos 50% da proteína nutricional devem ter alto valor biológico) e $\geq 1,2$ a 1,3 g/kg/dia para pacientes agudamente enfermos
Aporte energético diário (AED) ^{1,2}	35 kcal/kg do peso corporal/dia para os pacientes com menos de 60 anos e 30 a 35 kcal/kg do peso corporal/dia para os indivíduos a partir dos 60 anos
Consumo de gordura ³	30% do consumo energético total
Gordura total ^{3,4}	30% do consumo energético total
Gordura saturada ³	Até 10% do consumo energético total
Ácidos graxos poli-insaturados ³	Até 10% das calorias totais
Ácidos graxos monoinsaturados ³	Até 20% das calorias totais
Carboidratos ³⁻⁵	Restante das calorias não-proteicas
Fibra total ⁶	20 a 25 g/dia

¹De acordo com as diretrizes da K/DOQI.

²Refere-se ao percentual de consumo energético total (dieta mais dialisado).

³Embora a doença vascular aterosclerótica constitua um problema comum e grave para os pacientes em hemodiálise de manutenção, é frequentemente difícil aderir a tais recomendações. Além disso, não existe estudo intervencional prospectivo indicando que as referidas modificações nutricionais sejam benéficas aos pacientes em HD de manutenção, embora, razoavelmente, os benefícios potenciais destas modificações pareçam valiosos. São fortemente recomendadas apenas se o paciente aderir rigorosamente a aspectos mais críticos da dieta (p. ex., consumo de sódio, água, potássio, fósforo e proteína, bem como aporte energético) e demonstrar interesse particular nestas modificações ou tiver um distúrbio específico capaz de responder a elas.

⁴Refere-se ao percentual de consumo energético total; se os níveis de triglicerídios estiverem muito altos, a porcentagem de gordura na dieta poderá ser aumentada para cerca de 35% das calorias totais; de outro modo, são preferíveis 25 a 30% das calorias totais. O consumo de ácidos graxos deve ser mantido baixo, visto que causam elevação do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (ver o texto).

⁵Devem consistir principalmente em carboidratos complexos.

⁶De adesão menos crítica para o paciente típico em HD de manutenção.

aderir à dieta. Por conseguinte, é necessário priorizar metas para o tratamento dietético. Em geral, deve-se ressaltar a importância de controlar o consumo de proteína, fósforo, sódio, energia, potássio e magnésio, bem como a necessidade de tomar suplementos de cálcio e vitaminas. Entretanto, a não ser que o paciente tenha um distúrbio dos lipídios ou outros fatores de risco que indiquem a existência de alta razão de chances (*odds ratio*) de eventos cardiovasculares adversos, a quantidade e os tipos recomendados de carboidratos, gordura e fibras da dieta

são discutidos com ele, porém a adesão a essas orientações nutricionais não é tão fortemente ressaltada. Quando o paciente tiver aderido a outros elementos mais críticos da terapia nutricional, se houver um distúrbio específico dos lipídios passível de se beneficiar da terapia nutricional, ou demonstrar interesse em modificar o consumo de gordura, carboidratos ou fibras, as modificações no consumo desses últimos nutrientes deverão ser mais intensamente exploradas.

1. Lipídios — São comuns níveis séricos elevados de triglicerídios nos estágios 4 e 5 da DRC. A hipertrigliceridemia é causada principalmente pelo comprometimento do catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídios. O catabolismo reduzido resulta em maiores quantidades de lipoproteínas ricas em triglicerídios contendo apolipoproteína B (apoB) nas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), bem como em concentrações reduzidas de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Dado que as dietas dos pacientes com insuficiência renal são habitualmente restritas quanto ao teor de proteína, sódio, potássio e água, é frequentemente difícil fornecer energia suficiente sem recorrer ao consumo de açúcares purificados, que podem aumentar a produção de triglicerídios. Em pacientes submetidos à diálise peritoneal, a carga de glicose no líquido peritoneal parece aumentar ainda mais os níveis séricos de triglicerídios e colesterol. Os baixos níveis séricos de HDL-colesterol, um fenômeno comum em pacientes com DRC, parece constituir um fator de risco independente para a doença arterial coronária adversa. A maioria dos médicos recomenda o tratamento das anormalidades dos lipídios em pacientes submetidos à diálise de maneira semelhante ao usado para a população geral.

As dietas com baixo teor de gordura e os medicamentos hipolipêmicos retardam a velocidade de evolução da insuficiência renal em modelos animais. Nos seres humanos, algumas pesquisas sugerem que o uso de suplementos ricos em ácido graxo ômega 3 pode retardar a progressão da insuficiência renal em pacientes submetidos a transplante renal. Uma preponderância de estudos sugere que os ácidos graxos ômega 3, administrados na forma de óleo de peixe, podem retardar a velocidade de progressão da nefropatia pela imunoglobulina A (IgA).

O metabolismo anormal da carnitina (ver adiante) também foi implicado como causa da hipertrigliceridemia na DRC. Entretanto, os vários estudos sobre o tratamento da hipertrigliceridemia com carnitina em pacientes com DRC são divididos entre um número substancial que mostra redução dos níveis séricos de triglicerídios com a carnitina e um número substancial que não mostra alteração ou, raramente, uma elevação dos níveis séricos de triglicerídios.

No momento, não existe consenso quanto à composição dietética de gordura apropriada aos pacientes com DRC. Recomendamos uma dieta das modificações terapêuticas de estilo de vida para os pacientes com DRC leve a moderada que não estão em diálise de manutenção (Quadro 21.6). Tratamos a hipertrigliceridemia através de modificação dietética somente quando ocorre acentuada elevação dos níveis séricos de triglicerídios (> 200 ou 300 mg/dL). Nesta situação, o consumo de gordura nutricional não deve ultrapassar 40% das calorias totais. Alta proporção dos carboidratos da dieta deve consistir em carboidratos complexos — mas, com frequência, estas modificações afetam a

Quadro 21.6 Composição de nutrientes da dieta das modificações terapêuticas do estilo de vida (MTEV)

Nutriente	Consumo recomendado
Gordura saturada ¹	< 7% das calorias totais
Gordura poli-insaturada	Até 10% das calorias totais
Gordura monoinsaturada	Até 20% das calorias totais
Gordura total	25 a 35% das calorias totais
Carboidratos ^{2,3}	50 a 60% das calorias totais
Fibra	20 a 30 g/dia
Proteína ³	Aproximadamente 15% das calorias totais
Colesterol	< 200 mg/dia
Calorias totais ⁴	Equilíbrio entre o aporte e o gasto energético para manter um peso corporal desejável/prevenir o ganho de peso

¹Os ácidos graxos *trans* constituem outro tipo de gordura que eleva as lipoproteínas de baixa densidade, devendo o seu consumo ser mantido baixo.

²Os carboidratos devem originar-se predominantemente de alimentos ricos em carboidratos complexos, como cereais, especialmente cereais integrais, frutas e vegetais.

³O teor dietético de proteínas, portanto de carboidratos, deve ser modificado de acordo com as necessidades de pacientes em hemodiálise de manutenção (1,20 g de proteínas/kg/dia) (ver o texto).

⁴O gasto diário de energia deve incluir pelo menos uma atividade física moderada (contribuindo com cerca de 200 kcal/dia).

Reimpresso, com autorização, de Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486.

palatabilidade da dieta, por conseguinte é preciso efetuar rigorosa monitoração do aporte energético total do paciente para assegurar que ele não irá cair. Quando os níveis séricos elevados de triglicerídios não respondem à terapia nutricional, pode-se tentar o uso de um fibrato (p. ex., fenofibrato). Se a hipertrigliceridemia for grave e não responder a esses tratamentos, poderá ser tentada a L-carnitina em uma dose de cerca de 500 a 1.000 mg/dia ou, para os pacientes em hemodiálise, 10 a 20 mg/kg/dia no final de cada sessão de diálise, 3 vezes/semana.

2. Homocisteína — O nível plasmático de homocisteína fica aumentado em pacientes com DRC. Contudo, o mecanismo desse aumento não está bem-esclarecido, mas pode envolver uma redução da remetilação da homocisteína em metionina. Na população geral, níveis plasmáticos elevados de homocisteína estão associados a alta incidência de doença cardiovascular. Em pacientes com IRC e naqueles em diálise, existem observações contraditórias quanto à associação entre a hiper-homocisteinemia e o risco de doença cardiovascular. A maioria dos estudos recentes não mostra associação entre hiper-homocisteinemia e morte tanto em pacientes com IRC quanto naqueles submetidos à diálise.

A vitamina B₆ é um cofator da cistationina sintetase, que catalisa a conversão da metionina em cistationina, e da cistationase,

que converte a cistationina em cisteína. A piridoxina, administrada na forma de cloridrato de piridoxina, uma forma de vitamina B₆, geralmente não reduz o nível plasmático de homocisteína em pacientes com DRC. O metabólito do folato, o ácido tetraidrofólico, é necessário à remetilação da homocisteína na nova formação de metionina, e os suplementos de ácido fólico ou ácido folínico podem diminuir as concentrações plasmáticas de homocisteína em pacientes com DRC, embora essa redução habitualmente não seja para valores normais.

3. Carnitina — Trata-se de um composto de ocorrência natural, essencial à vida; é sintetizada no corpo e também ingerida; facilita a transferência dos ácidos graxos de cadeia longa (> 10 carbonos) para as mitocôndrias musculares. Como os ácidos graxos representam a principal fonte de energia para o músculo esquelético e o músculo miocárdico em repouso, bem como durante o exercício leve a moderado, esta transferência é considerada necessária à função normal dos músculos esquelético e cardíaco.

Não raro, os pacientes submetidos à diálise de manutenção têm baixos níveis séricos de carnitina livre, tendo sido, em alguns estudos, observados baixos níveis de carnitina livre e total no músculo esquelético destes pacientes. A deficiência de carnitina pode ser devida ao comprometimento da síntese da carnitina *in vivo*, consumo nutricional reduzido de carnitina e sua remoção pela diálise. Foi relatado que a perda semanal de carnitina livre através da diálise é aproximadamente igual à excreção urinária semanal normal de carnitina. Entretanto, o achado de que o nível sérico de carnitina livre é normal em pacientes com DRC no estágio 5 sem diálise e baixo em pacientes submetidos à diálise de manutenção mostra-se compatível com a tese de que a diálise da L-carnitina constitui a principal causa dos baixos níveis séricos em pacientes submetidos à diálise de manutenção.

Vários estudos clínicos conduzidos em pacientes com DRC, particularmente aqueles submetidos à diálise de manutenção, sugerem que a L-carnitina pode oferecer benefícios clínicos, tais como (1) aumento na capacidade de exercício físico, (2) redução dos sintomas intradialíticos de cãibra dos músculos esqueléticos ou hipotensão, (3) melhora na sensação global de bem-estar ou de vários sintomas frequentemente observados em pacientes com IRC, (4) melhora da resposta da anemia ao tratamento com eritropoietina, (5) diminuição dos níveis séricos pré-diálise de ureia, creatinina e fósforo, bem como (6) aumento da circunferência muscular da porção média do braço. Todavia, nem todos os estudos clínicos confirmam esses achados.

A K/DOQI recomenda que a L-carnitina seja administrada em pacientes em HD de manutenção ou DP que sofram de fraqueza musculoesquelética incapacitante ou muito incômoda, ou de miocardiopatia, cãibras dos músculos esqueléticos ou hipotensão durante a hemodiálise, intenso mal-estar ou anemia refratária à terapia com eritropoietina, e nos quais as condições anteriormente mencionadas não respondem a um tratamento mais convencional. Nesse caso, o paciente pode receber uma prova terapêutica de 3 a 6 meses de L-carnitina (até 9 meses para os casos de anemia refratária), a qual pode ser administrada por vias oral ou intravenosa, ou no dialisado. A L-carnitina oral é de custo mais baixo, porém a sua absorção intestinal pode ser um tanto imprevisível. Pode-se prescrever uma dose de 20 mg/kg no final de cada hemodiálise, 3 vezes/semana.

4. Sódio e água — Tanto nos indivíduos normais quanto em pacientes com DRC, cerca de 1 a 3 mEq/dia de sódio são excretados nas fezes. Na ausência de sudorese visível, apenas alguns miliequivalentes de sódio por dia são perdidos através da pele. Como tanto a filtração glomerular quanto a reabsorção fracionada de sódio caem paralelamente à medida que a insuficiência renal evolui em pacientes com DRC, os pacientes com insuficiência renal são, em sua maioria, capazes de manter um balanço de sódio com um consumo normal de sódio se não tiverem insuficiência cardíaca ou hepática. Os pacientes com insuficiência renal avançada que recebem grandes cargas de sódio, particularmente na forma de cloreto de sódio, podem ser incapazes de excretar a quantidade de sódio ingerido, podendo verificar edema, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. Tal síndrome tende particularmente a ocorrer nos estágios 4 e 5 da DRC. Nesses pacientes, a hipertensão é, com frequência, mais facilmente controlada com restrição de sódio, podendo ser acentuada por aumento do aporte de sódio provavelmente devido à expansão do volume de líquido extracelular e, possivelmente, a alterações da composição eletrolítica intracelular nas células musculares lisas arteriolares que aumentam a contratilidade. Além disso, os efeitos de redução da proteinúria dos inibidores da ECA e, provavelmente, dos BRA são substancialmente abolidos mesmo por um aporte moderado de sódio; à medida que a excreção urinária de sódio aumenta acima de 100 mEq/dia, os efeitos antiproteinúricos declinam.

Na maioria dos pacientes não dialisados com insuficiência renal avançada, um consumo diário de 1.000 a 3.000 mg (40 a 130 mEq) de sódio e 1.500 a 2.000 mL de líquido mantém o balanço de sódio e água. A necessidade de sódio e água varia acentuadamente, requerendo cada paciente um modo próprio de ser tratado. Os pacientes submetidos à diálise de manutenção frequentemente apresentam oligúria ou anúria. Para aqueles em hemodiálise, o aporte de sódio e líquido total geralmente deve ser restrito a 1.000 a 1.500 mg/dia e 700 a 1.500 mL/dia, respectivamente. Como o sódio e água podem ser removidos facilmente e de modo contínuo com a diálise peritoneal, é habitualmente possível permitir um consumo mais liberal de sal e água. Com efeito, ao manter um maior consumo nutricional de sódio e água, pode-se aumentar a quantidade de líquido removido do paciente em diálise peritoneal crônica (DPC) e, portanto, o volume de efluxo diário do dialisado, o que pode ser vantajoso, visto que, na DPC, a depuração diária das moléculas de tamanhos pequeno e médio está diretamente relacionada com o volume de efluxo do dialisado. Por conseguinte, para alguns pacientes em DPC, um maior aporte de sódio e água (p. ex., 6 a 8 g/dia de sódio e 3 L/dia de água) pode permitir o uso de um dialisado mais hipertônico ou hiperoncótico para aumentar o volume de efluxo do dialisado, aumentando, assim, a depuração do dialisado e, se for usada glicose hipertônica, a captação de energia a partir do dialisado.

Em pacientes com DRC sem diálise ou nos submetidos à diálise de manutenção que não apresentam anúria e exibem retenção excessiva de sódio ou água apesar das tentativas de restrição dietética, pode-se tentar o uso de um diurético de alça potente, como a furosemida ou bumetanida, para aumentar a excreção urinária de sódio e água.

5. Potássio — Cerca de 90% do aporte diário de potássio são excretados pelos rins. A excreção de potássio ocorre principalmente

no duto coletor cortical, sendo regulada pela aldosterona e o aporte de sódio no néfron distal. Devido ao estado relativo de sobrecarga hídrica e frequente supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona em decorrência da expansão de volume, diabetes melito e/ou inibidores da ECA, BRA e bloqueadores da aldosterona, o potássio tende a ser retido na DRC avançada, o que é acentuado pelo menor aporte de sódio no néfron distal na presença de TFG baixa.

A excreção fecal de potássio fica aumentada devido à sua secreção intestinal intensificada, e a restrição nutricional e anorexia podem diminuir o seu aporte. Entretanto, a hiperpotassemia é bastante universal em pacientes com DRC avançada não submetidos à diálise mesmo com a manutenção do débito urinário. Os fatores que promovem a hiperpotassemia na DRC incluem: (1) consumo excessivo de potássio; (2) acidemia; (3) agravamento da oligúria — como, por exemplo, devido à insuficiência renal aguda superposta; (4) estresse catabólico ou degradação tecidual; (5) possivelmente, hipoinsulinismo ou hiperglicemia (dragagem de solvente) em pacientes com diabetes; (6) uso de medicamentos, como inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de aldosterona (p. ex., espironolactona, eplerenona), anti-inflamatórios não esteroides e bloqueadores dos receptores beta.

Os pacientes com DRC nos estágios 4 ou 5 (TFG inferior a 30 mL/min), como os submetidos à HD de manutenção, geralmente não devem receber mais de 70 a 75 mEq (cerca de 3 g) de potássio por dia. Para os pacientes com frequente hiperpotassemia ($> 5,5$ mEq/L), deve-se restringir o potássio a 1 a 2 g/dia, se possível. Todavia, é importante assinalar que muitos tipos de fruta e vegetal fresco, bem como outros alimentos saudáveis contêm quantidades substanciais de potássio. Sua restrição com esquemas nutricionais rígidos privam os pacientes com DRC, que já apresentam alto risco de doença cardiovascular, de importantes fontes de alimentos antiaterogênicos e nutracêuticos. Os pacientes submetidos à diálise peritoneal constituem uma exceção, visto que tendem a desenvolver hipopotassemia em decorrência das perdas de potássio no líquido peritoneal.

6. Magnésio — Nos pacientes com DRC, a diferença entre o aporte nutricional e a excreção fecal de magnésio (absorção efetiva) corresponde a cerca de 40 a 50% do magnésio ingerido. Como o magnésio absorvido é excretado principalmente pelos rins, pode ocorrer hipermagnesemia na IRC. O magnésio também se acumula comumente no osso, na insuficiência renal, podendo desempenhar um papel causal na osteodistrofia renal. As dietas restritas de pacientes com DRC nos estágios 4 ou 5 apresentam baixo teor de magnésio (habitualmente, cerca de 100 a 300 mg/dia para uma dieta contendo 40 g de proteína). Por conseguinte, os níveis séricos de magnésio do paciente mostram-se habitualmente normais ou apenas ligeiramente elevados, a não ser que o paciente faça uso de substâncias com alto teor de magnésio, como antiácidos contendo magnésio e laxantes. Os pacientes com DRC no estágio 5 não submetidos à diálise necessitam de cerca de 200 mg/dia de magnésio para manter um balanço de magnésio neutro. O consumo nutricional ideal de magnésio para os pacientes em diálise de manutenção ainda não foi bem-definido. As experiências sugerem que, quando o teor de magnésio é de cerca de 1,0 mEq/L no hemodialisado ou 0,50 a 0,75 mEq/L no dialisado peritoneal, um aporte nutricional de magnésio de 200 a 300 mg/dia mantém os níveis séricos de magnésio normais ou apenas ligeiramente elevados.

7. Fósforo — A osteodistrofia renal e o tratamento da doença óssea na DRC são discutidos no Cap. 20. Este capítulo procede a uma revisão da base racional para o controle nutricional do fósforo e uso de quelantes de fosfato gastrintestinais, bem como da hiperfosfatemia, produto do cálcio-fósforo sérico, depósito de fosfato de cálcio nos tecidos moles e hiperparatireoidismo. Por conseguinte, o aporte nutricional de fósforo e uso de quelantes de fosfato são discutidos aqui apenas de modo sucinto.

Não existem dados conclusivos no que concerne ao nível ideal de restrição de fósforo para retardar a insuficiência renal progressiva ou minimizar o hiperparatireoidismo. Para os pacientes com DRC tanto em diálise quanto fora de diálise, as concentrações séricas de fósforo pela manhã, com o indivíduo em jejum, devem ser sempre mantidas em 2,5 mg/dL ou mais. Níveis séricos mais baixos de fósforo indicam habitualmente desnutrição grave, tendo sido constatado que se correlacionam com alto risco de mortalidade em pacientes em diálise de manutenção, mesmo após ajustes multivariados extensos para outros marcadores de desnutrição.

Como existe uma correlação aproximada entre o teor de proteína e o de fósforo na dieta, será muito mais fácil reduzir o aporte de fósforo se houver necessidade de uma dieta com teor mais baixo de proteína. Uma abordagem para os pacientes com DRC moderada (estágios 3, 4 e 5) consiste em manter o aporte de fósforo em cerca de 10 a 15 mg/kg/dia. Mas, não é muito difícil atingir essa quantidade de ingestão de fósforo quando o paciente consome 0,60 a 0,75 g de proteína/kg/dia.

As diretrizes da K/DOQI recomendam manter o nível sérico de fósforo entre 3,5 e 5,5 mg/dL nos estágios avançados na DRC, incluindo os pacientes em diálise de manutenção. Esse nível frequentemente requer que o paciente consuma uma dieta com baixo teor de fósforo, com aporte de cerca de 800 a 1.000 mg/dia, particularmente quando os pacientes com DRC apresentam concentrações séricas elevadas de fósforo e, em particular, quando apresentam hiperparatireoidismo moderado ou grave. Entretanto, existe o risco de desnutrição proteico-energética, e ocorre também hipoalbuminemia com essas baixas quantidades de aporte de proteína, especialmente em pacientes submetidos à diálise de manutenção. Os níveis séricos de fósforo devem ser monitorados mensalmente após começar a restrição nutricional de fósforo, para assegurar a manutenção do nível sérico de fósforo na faixa-alvo de cada estágio da DRC.

Na ausência de quelantes de fósforo, ocorre a absorção intestinal efetiva de fosfato (fósforo dietético menos fecal) de aproximadamente 60% do aporte de fósforo. Por conseguinte, esse nível de restrição dietética de fósforo não mantém habitualmente níveis séricos normais de fósforo em pacientes com DRC no estágio 5 (TFG < 15 mL/min), mesmo com uma redução substancial na reabsorção tubular renal de fósforo. Assim, são também usados quelantes de fósforo gastrintestinal. O aporte de fósforo recomendado aos pacientes em diálise de manutenção é de cerca de 12 a 15 mg/kg/dia ou menos. O limite superior mais alto foi escolhido, visto que, com o seu maior consumo de proteína, os pacientes em diálise não podem facilmente ingerir menor quantidade de fósforo sem tornar a dieta excessivamente restritiva. Os pacientes em diálise de manutenção quase sempre necessitam de quelantes de fósforo para prevenir a hiperfosfatemia. No Cap. 20, são discutidos diferentes tipos de quelante de

fósforo e seus efeitos sobre os níveis séricos de fósforo, a doença óssea e o risco cardiovascular.

8. Cálcio — O papel do cálcio na osteodistrofia renal associada à DRC e o tratamento da doença óssea são discutidos de modo pormenorizado no Cap. 20. Os pacientes com DRC nos estágios 4 e 5, não submetidos à diálise de manutenção, apresentam habitualmente maior necessidade nutricional de cálcio, visto que possuem deficiência de vitamina D e resistência às ações desta vitamina. Em tais pacientes, é maior o risco de deficiência de cálcio, visto que as dietas prescritas para os pacientes urêmicos quase sempre exibem um teor reduzido de cálcio. Os alimentos ricos em cálcio habitualmente possuem alto teor de fósforo (p. ex., laticínios), por isso são restritos aos pacientes com IRC. Por exemplo, uma dieta com 40 g de proteína geralmente só fornece cerca de 300 a 400 mg/dia de cálcio, e as cotas dietéticas recomendadas aos adultos saudáveis, mulheres não grávidas e que não estão em fase de lactação consistem em cerca de 800 a 1.200 mg/dia. Estudos de balanço nutricional indicam que os pacientes com DRC no estágio 5 fora de diálise e que não recebem calcitriol (1,25-diidroxicolecalciferol) nem outros compostos de vitamina D geralmente necessitam de cerca de 1.200 a 1.600 mg/dia de cálcio para um balanço de cálcio neutro ou positivo.

Pode ser necessário suplementar as dietas hipoproteicas prescritas a pacientes tendo DRC com aproximadamente 600 a 1.000 mg de cálcio elementar por dia. O cálcio suplementar não deve ser administrado, a não ser que a concentração sérica de fósforo esteja normal (2,5 a 5,5 mg/dL), para reduzir o risco de depósito de fosfato cálcico nos tecidos moles. Além disso, é importante proceder a frequente monitoração do cálcio sérico devido ao possível desenvolvimento de hipercalcemia, particularmente quando o nível sérico de fósforo cai para valores baixos ou normais baixos, o que tende particularmente a ocorrer quando o paciente também apresenta hiperparatireoidismo, uma complicação comum da insuficiência renal crônica.

Recomenda-se uma faixa ajustada de 8,4 a 9,5 mg/dL para o cálcio sérico em pacientes com DRC no estágio 5, de acordo com as diretrizes atuais do K/DOQI. Para calcular o cálcio sérico ajustado, para cada redução de 1 g/dL da albumina sérica abaixo de 4,0 g/dL, subtrai-se 0,8 mg/dL do cálcio sérico medido. O tratamento com análogos da vitamina D diminui as necessidades diárias de cálcio através de um aumento na sua absorção intestinal, o que reduz a carga diária total de cálcio para o paciente em diálise tomando quelantes de fósforo contendo cálcio.

B. Oligoelementos

Os oligoelementos são elementos presentes no organismo em concentrações < 50 mg/kg. Avanços recentes na metodologia analítica permitiram medidas precisas dos níveis de oligoelementos nos líquidos corporais. A principal fonte dos níveis corporais de oligoelementos é a dieta. Entretanto, os níveis sanguíneos e teciduais desses elementos podem ser afetados por fatores não dietéticos, como função excretora renal, exposições ambiental e ocupacional, duração da insuficiência renal, concentrações no dialisado fresco e fluxo de dialisado, bem como, possivelmente, tipo de diálise. Além disso, muitos oligoelementos estão em grande parte ligados às proteínas. Na IRC, podem ser observados

Quadro 21.7 Aporte nutricional recomendado de oligoelementos aos pacientes adultos com doença renal crônica (DRC) avançada

Macronutrientes	Necessidade diária na insuficiência renal crônica	Toxicidade relatada com aporte excessivo
Ferro ¹	Depende do tratamento com eritropoietina e outros fatores	Sim
Zinco	15 mg/dia	
Selênio	Desconhecida	Nenhum dado disponível na DRC
Cobre	Desconhecida	Sim
Alumínio	Desconhecida	Sim

¹As necessidades de ferro variam de acordo com a dose administrada de eritropoietina.

níveis séricos alterados das proteínas de ligação ou maiores concentrações séricas de compostos que competem pelos locais de ligação dessas proteínas. Tais fatores também podem causar importante alteração nas concentrações séricas de oligoelementos independentemente da carga corporal ou das necessidades nutricionais destes elementos. A síndrome do complexo desnutrição–inflamação em pacientes com DRC pode levar a baixas concentrações séricas de proteínas e constituir uma das causas dos baixos níveis séricos de zinco, manganês bem como, possivelmente, selênio e níquel em pacientes com DRC.

Como numerosos oligoelementos estão presentes em quantidades minúsculas no plasma e ligados às proteínas, as perdas durante a diálise podem ser mínimas. Entretanto, quantidades substanciais de brometo e zinco são removidas durante a hemodiálise, visto que uma grande proporção das concentrações séricas não está ligada às proteínas e que os níveis no dialisado fresco são muito baixos. Por outro lado, a presença, no dialisado, de quantidades mesmo minúsculas de certos oligoelementos pode levar à sua captação pelo corpo devido à avidéz com que alguns desses oligoelementos se ligam às proteínas. Tal fenômeno tem sido observado no caso do chumbo, cobre e zinco. O Quadro 21.7 fornece as recomendações nutricionais para alguns oligoelementos em pacientes submetidos à diálise de manutenção.

1. Zinco — Os níveis séricos de zinco frequentemente se mostram baixos, porém o zinco eritrocitário muitas vezes encontra-se na faixa normal alta ou elevado em pacientes com DRC. Baixos níveis séricos de zinco podem estar relacionados com a remoção pela diálise, aporte nutricional inadequado e, possivelmente, redução da absorção intestinal. Embora os níveis séricos de zinco tendam a aumentar no final da diálise, isto pode ser totalmente atribuído à elevação nas concentrações de proteínas transportadoras em consequência da hemoconcentração. Foi relatada melhora da disgeusia e da impotência em homens com o uso de suplementos de zinco, porém nem todos os estudos realizados confirmam esses achados. Até que sejam conduzidos estudos mais definitivos sobre as necessidades nutricionais de zinco, recomenda-se que os

pacientes submetidos à diálise recebam a cota dietética recomendada de zinco, de 15 mg/dia. A absorção intestinal de zinco não é afetada pelos metabólitos da vitamina D.

2. Selênio — É um antioxidante, sendo necessário à atividade da enzima glutathionaperoxidase. Vários estudos realizados indicaram baixos níveis séricos de selênio em pacientes com IRC. A MICS bem como o seu aporte deficiente associado de energia e proteína, juntamente com a dieta restrita dos pacientes com IRC e pacientes submetidos à diálise, podem desempenhar um importante papel na deficiência de selênio, particularmente pelo fato de a carne e peixe serem fontes ricas em selênio. Nos pacientes submetidos à diálise de manutenção, foi observada associação entre a deficiência de selênio e o aumento do estresse oxidativo.

3. Cobre — Mostra-se essencial à atividade de muitas enzimas, como a citocromo oxidase e superóxido dismutase. Nos pacientes com DRC, a hipercupremia tem sido relatada mais frequentemente do que a deficiência de cobre. O aporte ou absorção excessivos de cobre, particularmente devido ao tubo de cobre usado na serpentina de aquecimento para líquido de diálise, causam anemia hemolítica (também conhecida como anemia associada a corpúsculos de Heinz) em pacientes submetidos à hemodiálise. O aporte necessário e a cota dietética recomendada (CDR) de cobre para os pacientes submetidos à diálise permanecem desconhecidos.

4. Alumínio — Até cerca de uma década atrás, o aporte de alumínio frequentemente era excessivo em pacientes submetidos à diálise, os quais regularmente faziam uso de quelantes de fósforo contendo alumínio, como hidróxido de alumínio. Outra fonte de alumínio em pacientes submetidos à diálise consiste na água do dialisado fresca inadequadamente tratada. Nos pacientes em diálise de manutenção, a anemia refratária (com hiporresponsividade à eritropoietina), osteodistrofia, miopatia e distúrbios neurológicos, incluindo a demência, são atribuídos à toxicidade do alumínio. Com a disponibilidade dos quelantes de fósforo sem alumínio, a toxicidade do alumínio passou a ser observada com menos frequência.

5. Ferro — A deficiência férrica, discutida no Cap. 18, é comum em pacientes submetidos à diálise de manutenção, sendo causas a ligação do ferro à membrana do dialisador, coletas frequentes de sangue, sequestro de sangue no dialisador no final do procedimento de hemodiálise e perda intestinal de sangue. O tratamento com eritropoietina humana recombinante (EPO) pode reduzir as reservas de ferro não ligadas à hemoglobina por aumentar a eritropoiese, a não ser que seja administrada uma suplementação adequada de ferro. A deficiência férrica pode ser determinada pelo ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro (TIBC), pelo cálculo de sua razão, conhecida como saturação de transferrina, e avaliação dos níveis séricos de ferritina. A TIBC sérica pode ser afetada pela MICS, visto que a TIBC constitui um reagente da fase aguda negativo. Por conseguinte, o seu nível sérico mostra-se habitualmente diminuído no contexto da SCDI. Desta maneira, nos pacientes tendo DRC com evidências de inflamação ou desnutrição, a saturação de transferrina (o ferro sérico dividido pela TIBC) pode se encontrar erroneamente normal ou elevada se o denominador (TIBC) for menor. A ferritina sérica constitui um reagente da fase aguda positivo, que pode aumentar devido a fatores não relacionados com o ferro, como a MICS.

C. Necessidades de vitaminas

Os pacientes com DRC correm maior risco de desenvolver deficiência de várias vitaminas, que pode ser causada por (1) redução do consumo alimentar total devido à anorexia; (2) prescrição de dietas com baixo teor de fósforo e potássio que restringem o consumo de alimentos nutricionalmente valiosos, como frutas e vegetais frescos, laticínios e outros alimentos ricos em vitaminas; (3) metabolismo alterado, como no caso da piridoxina e, possivelmente, do folato; (4) síntese comprometida (p. ex., de 1,25-diidroxivitamina D); (5) resistência às ações das vitaminas (p. ex., vitamina D e, possivelmente, folato); (6) diminuição da absorção intestinal (p. ex., foi descrita menor absorção intestinal de riboflavina, folato e vitamina D em ratos com insuficiência renal crônica); e (7) perdas de vitaminas hidrossolúveis no dialisado.

Em alguns estudos, pacientes com IRC que não receberam suplementos vitamínicos geralmente não desenvolveram sinais de deficiência vitamínica quando submetidos a acompanhamento longitudinal. Com base nesses achados, a necessidade de suplementação vitamínica tem sido questionada para os pacientes em diálise de manutenção. Entretanto, relatos recentes continuam mostrando que muitos pacientes com DRC têm um aporte de vitaminas abaixo das cotas diárias recomendadas, e há uma prevalência pequena, porém persistente, de deficiência de algumas vitaminas hidrossolúveis (bem como de 1,25-diidroxivitamina D) em pacientes com IRC que não tomam suplementos vitamínicos. No momento, não parece exequível identificar, *a priori*, os pacientes que irão desenvolver deficiência de vitaminas. Como o aporte de vitaminas hidrossolúveis nos níveis propostos parece seguro, propomos que estas vitaminas sejam suplementadas. O Quadro 21.8 apresenta as recomendações dietéticas de várias vitaminas para os pacientes em diálise de manutenção. As CDR propostas para cada uma das vitaminas hidrossolúveis e para a vitamina A assemelham-se às dos indivíduos normais, exceto pelas doses mais altas de cloridrato de piridoxina (10 mg/dia, 8,2 mg/dia de piridoxina) e ácido fólico (cerca de 1 mg/dia). A vitamina C apenas é recomendada nos valores de CDR (70 mg/dia) devido ao risco de maior formação de oxalato com um consumo maior. Alguns estudos indicam que a vitamina E possui efeito antioxidante em pacientes submetidos à diálise crônica, podendo proteger contra eventos cardiovasculares. Entretanto, um estudo recente mostrou que indivíduos sem doença renal aparente, que foram randomizados para receber um suplemento de vitamina E de 400 unidades/dia, tiveram maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca. Entretanto, considerando os resultados positivos observados em pacientes com DRC que apresentam IRC, incentivamos atualmente a administração de vitamina E a todos os pacientes com insuficiência renal.

1. Vitaminas hidrossolúveis — Alguns relatos indicam que a suplementação de *vitamina C* pode promover a absorção intestinal de ferro e reduzir a incidência de anemia ferropriva em pacientes com DRC. As concentrações séricas de homocisteína, um fator de risco cardiovascular na população geral, ficam significativamente elevadas em pacientes em diálise de manutenção, podendo a administração de doses farmacológicas

Quadro 21.8 Consumo diário recomendado de vitaminas selecionadas aos pacientes adultos com doença renal crônica avançada

Macronutrientes	Necessidade diária	Toxicidade relatada com aporte excessivo
Vitamina B ₁ (tiamina)	1,1 a 1,2 mg/dia	
Vitamina B ₂ (riboflavina)	1,1 a 1,3 mg/dia	
Ácido pantotênico	5 mg/dia	
Biotina	30 µg/dia	
Niacina	14 a 16 mg/dia	
Vitamina B ₆ (piridoxina)	10 mg/dia	
Vitamina B ₁₂	2,4 µg/dia	
Vitamina C	75 a 90 mg/dia	Sim
Ácido fólico ¹	1 a 10 mg/dia	
Vitamina A	Ver o texto	Sim
Vitamina D	Ver o texto	Sim
Vitamina E ²	400 a 800 UI (opcional, ver o texto)	
Vitamina K ³	Ver o texto	

¹Deve-se administrar pelo menos 1 mg/dia de ácido fólico, porém até 10 mg/dia podem ser administrados para reduzir os níveis plasmáticos elevados de homocisteína.

²A vitamina E, 300 ou 800 UI/dia, pode ser administrada para reduzir o estresse oxidativo e prevenir a doença cardiovascular, porém o valor deste suplemento é controverso (ver o texto).

³Pode ser necessário suplemento de vitamina K para os pacientes que não estão se alimentando e recebem antibióticos.

de *ácido fólico* reduzir os níveis plasmáticos totais de homocisteína. Entretanto, alguns dados recentes indicam que os pacientes submetidos à diálise, com concentrações plasmáticas mais altas de homocisteína, podem paradoxalmente apresentar melhor sobrevida, um fenômeno também conhecido como epidemiologia reversa.

Os níveis séricos ou eritrocitários de riboflavina (vitamina B₂), tiamina (vitamina B₁), niacina, ácido pantotênico e biotina mostram-se habitualmente normais em pacientes com IRC. Entretanto, relatos de casos de encefalopatia de Wernicke são ocasionalmente descritos em pacientes submetidos à diálise de manutenção devido à deficiência de tiamina. A piridoxina (vitamina B₆) é removida por hemodiálise; esse fator e, provavelmente também, o metabolismo alterado da vitamina B₆ podem responder pelo aumento das necessidades diárias desta vitamina. A vitamina B₆ participa no metabolismo da homocisteína, embora não se tenha demonstrado consistentemente que o uso de suplementos de piridoxina possa diminuir os níveis plasmáticos de homocisteína em pacientes com insuficiência renal.

2. Vitaminas lipossolúveis — São as vitaminas A, D, E e K. A vitamina D é discutida detalhadamente no Cap. 20. Os níveis de *vitamina K* mostram-se habitualmente normais em pacientes com DRC. Foi constatado que a administração de uma dose farmacológica de vitamina K (45 mg/dia por via oral) durante 1 ano previne a perda da massa óssea em pacientes submetidos à diálise de manutenção que apresentam doença óssea, caracterizada por baixa remodelação óssea. Vários relatos descrevem uma relação entre os níveis plasmáticos elevados de vitamina K e a calcificação ectópica de tecidos moles em pacientes submetidos à diálise de manutenção. Como os pacientes com DRC geralmente não apresentam deficiência de vitamina K, não se recomenda o uso rotineiro de suplementos desta vitamina. Entretanto, os pacientes podem correr maior risco de desenvolver deficiência de vitamina K, se não estiverem se alimentando e não for administrada vitamina K por via parenteral, e se estiverem recebendo antibióticos que suprimem as bactérias intestinais que sintetizam vitamina K. Nestas condições, deve-se considerar o uso de suplementos de vitamina K.

Existem relatos inconsistentes sobre os níveis séricos e eritrocitários de *vitamina E* (α -tocoferol) em pacientes submetidos à diálise, a qual não remove quantidades significativas de α -tocoferol. Esses achados podem refletir maior consumo de tocoferol, possivelmente em consequência do estresse oxidativo, ou um defeito na transferência do α -tocoferol mediada pelas HDL do plasma para a membrana eritrocitária. Como os pacientes em diálise de manutenção frequentemente sofrem estresse oxidativo, vários estudos examinaram os efeitos, sobre o estresse oxidativo, dos suplementos de vitamina E administrados por via oral durante a hemodiálise utilizando membranas dialisadoras revestidas de vitamina E ou através do dialisado (hemolipodiálise). Como a insuficiência renal crônica está claramente associada a maior estresse oxidativo e aumento do risco cardiovascular, e tendo em vista que a vitamina E parece bastante segura bem como pode ser benéfica, é razoável considerar a prescrição de um suplemento de 400 a 800 UI/dia de vitamina E.

As concentrações séricas de *vitamina A* ficam geralmente aumentadas em pacientes com IRC, especialmente em sobreviventes de diálise a longo prazo. Foi relatado que os pacientes em diálise de manutenção, submetidos à binefrectomia, apresentam níveis séricos de retinol mais elevados do que outros pacientes com DRC, o que provavelmente reflete a perda da contribuição renal na degradação da proteína de ligação do retinal (RBP), a proteína transportadora da vitamina A. O tratamento com hemodiálise não modifica os níveis de vitamina A, exceto possivelmente por hemoconcentração; com efeito, não se esperam perdas de vitamina A no dialisado devido ao complexo de vitamina A — RBP — transtiretina (pré-albumina) de tamanho relativamente grande e por ser a vitamina A lipossolúvel. Entretanto, foi constatado que os níveis de betacaroteno, ubiquinol e licopeno estão mais baixos em pacientes com DRC do que em indivíduos sem insuficiência renal, tendo sido relatado que há uma queda adicional do betacaroteno e ubiquinol após uma única sessão de hemodiálise. É possível que o metabolismo dos lipídios também possa afetar os níveis séricos de vitamina A. As evidências sugerem que a vitamina A pode promover a eritropoiese.

Os pacientes com DRC avançada parecem particularmente vulneráveis à *toxicidade da vitamina A*. Foram descritos hipercalcemia e níveis séricos elevados de fosfatase alcalina em pacientes

submetidos à diálise de manutenção, consumindo apenas 7.500 a 15.000 unidades/dia de vitamina A. Por conseguinte, recomenda-se que o aporte diário de vitamina A a partir de alimentos e suplementos combinados não ultrapasse a cota dietética recomendada de 800 a 1.000 μ g/dia.

D. Controle do equilíbrio acidobásico na insuficiência renal

Os pacientes com DRC que apresentam insuficiência renal moderada a avançada frequentemente desenvolvem acidose metabólica, habitualmente associada a um aumento leve a moderado do hiato aniônico devido ao comprometimento da capacidade dos rins de excretar metabólitos ácidos. Nos estágios iniciais da insuficiência renal e, em certas ocasiões, na insuficiência renal avançada, a acidose metabólica hiperclorêmica (sem hiato) também pode ser causada por perdas renais excessivas de bicarbonato.* O consumo de dietas hipoproteicas pode prevenir a acidose ou diminuir a sua gravidade, devido à redução na geração endógena de produtos ácidos do metabolismo proteico. A acidemia metabólica pode levar à oxidação dos aminoácidos de cadeia ramificada e catabolismo proteico, comprometer a síntese da albumina, aumentar a renovação da β_2 -microglobulina, causar perda óssea, predispor possivelmente a inflamação assim como produzir sintomas de fraqueza e letargia. A maior proteólise no músculo esquelético, induzida pela acidemia, parece causada pela maior atividade da via ubiquitina-proteossoma dependente de ATP. Por outro lado, a correção da acidose é associada à diminuição das taxas de degradação das proteínas e aumento dos níveis plasmáticos de aminoácidos de cadeia ramificada, albumina sérica, peso corporal e circunferência da região média do braço. É importante assinalar que os estudos epidemiológicos mostraram que, em pacientes em HD de manutenção, os níveis séricos mais baixos de bicarbonato e/ou o hiato aniônico sérico mais elevado na pré-diálise estão associados a uma sobrevida paradoxalmente mais longa, acreditando-se que isto seja consequência da associação de um maior apetite com maior consumo de proteína em pacientes mais saudáveis, levando a maior geração de ácido durante o período interdialítico.

As Clinical Practice Guidelines da K/DOQI para a nutrição na insuficiência renal crônica e doença óssea recomendam a determinação dos níveis séricos de bicarbonato 1 vez por mês em todos os pacientes submetidos à diálise de manutenção, devendo manter o nível sérico de bicarbonato pré-diálise ou estabilizado em 22 mmol/l ou mais. Devido à segurança da administração de bicarbonato e às vantagens potenciais de erradicação completa da acidemia, os níveis séricos de bicarbonato devem ser mantidos na faixa de 23 a 25 mEq/l, e o pH do sangue arterial deve atingir 7,36 ou mais. Uma recomendação semelhante quanto ao limiar para tratamento dos baixos níveis séricos de bicarbonato parece ser apropriada para pacientes com qualquer nível de função renal não submetidos à diálise.

Considerando o fato de que, nos pacientes com IRC clinicamente estáveis, a taxa de produção de ácido mostra-se habitualmente normal ou abaixo do normal, o uso de medicamentos

* N.R.T.: ou por menor produção renal de amônia.

alcalinizantes costuma ser muito eficaz para a prevenção ou tratamento da acidemia. Por conseguinte, podem ser administrados 35 mg de comprimidos de bicarbonato de sódio (4 mEq de álcali) ou solução de Shohl ou citratos (1 mEq de álcali/mL), como, por exemplo, 650 a 1.300 mg de bicarbonato de sódio ou citrato de sódio, 2 vezes/dia. Se o paciente com uremia crônica sem diálise não apresentar oligúria nem tiver tendência a edema, o sódio será, em geral, rapidamente excretado quando administrado na forma de bicarbonato ou citrato de sódio. Como o metabolismo das proteínas leva à formação de produtos ácidos, uma dieta hipoproteica (p. ex., 0,60 g de proteína/kg/dia) também irá reduzir a produção de ácido e a acidemia. Essa dieta pode ser nutritiva para os pacientes com DRC nos estágios 3, 4 e 5 sem diálise, porém os submetidos à diálise de manutenção necessitam de maior quantidade de proteína nutricional (ver anteriormente). O carbonato de cálcio pode corrigir a acidose leve, fornecer o cálcio necessário e reduzir a absorção intestinal de fosfato. Entretanto, o risco de calcificação dos tecidos moles e particularmente arterial limita a quantidade de cálcio que pode ser administrada a pacientes com DRC (ver anteriormente). Entretanto, o quelante de fósforo que não contém cálcio, o cloridrato de sevelâmer, pode agravar a acidose, embora atualmente não haja evidência de que este aspecto da medicação possa ser prejudicial. Se a acidose for mais grave, podem ser administrados bicarbonato ou citrato de sódio por via intravenosa. Sendo a acidemia grave e não sendo controlada pelas medidas precedentes, pode-se recorrer à hemodiálise ou diálise peritoneal.

Chazot C, Kopple J: Vitamin metabolism in renal disease. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, págs. 315 a 356.

Falkenhain ME et al.: Nutritional management of water, sodium, potassium, chloride, and magnesium in renal disease and renal failure. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, págs. 287 a 298.

Kalantar-Zadeh K, Kopple JD: Trace elements and vitamins in maintenance dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:170.

Kalantar-Zadeh K, Kopple J: Nutritional management of hemodialysis patients. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.

Moe SM: Calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in renal disease and chronic renal failure. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, págs. 41 a 62.

Vanholder R et al.: Trace elements metabolism in renal failure. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, págs. 299 a 314.

Wanner C: Altered lipid metabolism and serum lipid in renal disease and renal failure. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, págs. 41 a 62.

melhorar a toxicidade urêmica e os distúrbios metabólicos da insuficiência renal, bem como (4) (se possível) retardar a evolução da insuficiência renal. As últimas duas metas parecem contradizer as duas primeiras, visto que um baixo aporte de proteína não raramente é recomendado para diminuir a taxa de progressão da insuficiência renal. As restrições dietéticas podem remover importantes fontes de vitaminas antioxidantes, como frutas e vegetais frescos, em virtude de seu rico conteúdo de potássio e fósforo; contudo, as consequências destas limitações ainda não são conhecidas. Com frequência, a adesão a dietas especializadas constitui uma tarefa difícil e frustrante para os pacientes e suas famílias. Os pacientes habitualmente precisam efetuar mudanças fundamentais em seus padrões de comportamento. Com frequência, os pacientes devem adquirir alimentos especiais, preparar receitas também especiais, limitar acentuadamente ou mesmo privar-se de alimentos favoritos ou consumir alimentos de que podem não gostar. São impostas demandas sobre o tempo e as atividades diárias do paciente bem como sobre o sistema de apoio emocional da família ou dos relacionamentos íntimos. Por conseguinte, cabe ao médico não prescrever mudanças radicais na dieta do paciente, a não ser que haja um bom motivo para acreditar que essas modificações podem ser benéficas.

Várias modalidades têm sido empregadas para melhorar o estado nutricional ou o inflamatório dos pacientes em diálise, como mostra o Quadro 21.9. Um estudo recente, realizado em modelos animais, levanta a possibilidade de que a perda proteico-energética possa levar à inflamação. Se essa hipótese for confirmada em seres humanos, as intervenções dietéticas poderão reduzir a inflamação na DRC, conforme demonstrado por vários estudos clínicos recentes conduzidos na população geral.

Quadro 21.9 Classificação das intervenções nutricionais/anti-inflamatórias em pacientes submetidos à diálise

1. Intervenções orais
 - Aumento do consumo de alimentos
 - Suplementos orais
2. Intervenções enterais
 - Alimentação por sonda
3. Intervenções parenterais
 - NPID
 - Outras intervenções parenterais
4. Intervenções hormonais
 - Androgênios
 - Fatores de crescimento/hormônios
5. Medicamentos não hormonais
 - Anti-inflamatórios (ver o Quadro 21.10)
 - Antioxidantes (ver o Quadro 21.10)
 - Estimuladores do apetite (ver o Quadro 21.11)
 - Carnitina
 - Bicarbonato
6. Aconselhamento dietético
 - Supervisão na unidade de diálise/aconselhamento
7. Relacionadas com o tratamento com diálise
 - Dose e frequência da diálise
 - Compatibilidade da membrana

NPID, nutrição parenteral intradialítica.

▶ Tratamento

A. Desnutrição proteico-energética e inflamação

O tratamento nutricional dos pacientes com DRC tem quatro metas: (1) manter um bom estado nutricional, (2) reduzir o risco de doença cardiovascular e melhorar a sobrevida, (3) prevenir ou

1. Suplementos nutricionais — Entre as intervenções mais intensivas, a *alimentação por sonda* constitui modalidade efetiva, particularmente em indivíduos pediátricos, idosos ou incapacitados. Entretanto, de acordo com alguns autores, essa modalidade representa uma opção inconveniente, que não pode ser usada no paciente ambulatorial médio com DRC (estável e funcional). A experiência com alimentação por sonda em adultos com IRC ainda é limitada, provavelmente pelo fato de que muitos pacientes e médicos relutam em usá-la.

As intervenções parenterais, como a nutrição parenteral intradialítica (NPID), são de alto custo, só podendo ser usadas durante a diálise. Vários estudos analisaram o papel da NPID na melhora do estado nutricional e desfecho dos pacientes em diálise, sendo os resultados obtidos até agora inconsistentes. O custo e os critérios regulamentares estritos da NPID podem ter limitado o acesso clínico a esses métodos. Algumas análises retrospectivas sugerem que, nos pacientes submetidos à diálise com desnutrição proteico-energética, a NPID pode reduzir a taxa de mortalidade. Entretanto, devido aos motivos referidos, o entusiasmo pelas modalidades de nutrição intensiva, como alimentação por sonda e NPID, é atualmente limitado.

Entre as intervenções simples, os agentes *hormonais* podem estar associados a numerosos efeitos colaterais, como virilismo ou potencial de agravamento da aterosclerose observado com o uso de androgênios. Entretanto, algumas outras medicações se mostram promissoras, em particular os estimulantes do apetite e agentes anti-inflamatórios/antioxidantes (ver adiante). Um aumento no aporte energético ou de proteína sem o suprimento concomitante de nutrientes anti-inflamatórios ou antioxidantes pode não ser idealmente eficaz, e um aumento no aporte de proteína superior a 1,4 g/kg/dia pode estar paradoxalmente associado à redução da sobrevida em pacientes em HD de manutenção (ver a Fig. 21.4). Por conseguinte, é pouco provável, embora não impossível, encontrar medicação isolada para corrigir a MICS. Todavia, os suplementos orais, especialmente se tiverem uma combinação de vários agentes nutricionais e anti-inflamatórios, constituem modalidades práticas e promissoras de tratamento.

2. Modalidades anti-inflamatórias e antioxidantes — Embora as evidências epidemiológicas mostrem uma forte ligação do estresse inflamatório e estresse oxidativo bem como com o desfecho sombrio dos pacientes com DRC, houve poucos estudos clínicos randomizados conduzidos, indicando a melhora do desfecho com tratamento anti-inflamatório ou antioxidante. Foram propostos diferentes tratamentos (Quadro 21.10) para reduzir o estresse da inflamação ou o oxidativo em pacientes submetidos à diálise, porém os dados que sustentam a eficácia dessas modalidades ainda não são conclusivos. Um exemplo é a administração de vitamina E, que pode estar associada à redução do risco de mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos à diálise de acordo com alguns relatos (ver anteriormente).

Foi constatado que as estatinas diminuem os níveis de PCR, independentemente de seus efeitos sobre os lipídios, podendo estar associadas à redução da mortalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. Entretanto, o problema do agravamento da hipocolesterolemia em pacientes submetidos à hemodiálise como resultado do uso de estatinas ainda não foi resolvido.

Quadro 21.10 Agentes anti-inflamatórios e antioxidantes potenciais para os pacientes com doença renal crônica¹

Vitaminas antioxidantes
Vitamina E
Vitamina C
Vitamina A/carotenoides
Outros antioxidantes
Eicosanoides (óleo de peixe)
Ácido γ -linolênico (óleo de borragem)
Acetato de megestrol
Pentoxifilina
Esteroides/hormônio adrenocorticotrópico
Agentes anti-inflamatórios não esteroides
Agentes antiTNF- α
Talidomida
Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Eritropoietina
N-acetilcisteína
Glitazonas
Outros: técnica de diálise

¹TNF, fator de necrose tumoral; HMG-CoA, 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A.

Os inibidores da ECA podem ter propriedades anti-inflamatórias tanto na população geral com diabetes ou hipertensão quanto nos que têm DRC nos estágios 2 a 5, incluindo os pacientes submetidos à diálise de manutenção. Entretanto, muitos pacientes em diálise que já recebem esses agentes continuam apresentando desfechos sombrios. A acetilcisteína pode reduzir os eventos cardiovasculares adversos em pacientes em diálise de manutenção. As glitazonas constituem outro grupo de fármacos que demonstraram inibir a ativação dos genes da resposta inflamatória e promover um desvio imune da produção de citocinas por células T *helper* do tipo 1 para células T *helper* do tipo 2. A otimização do tratamento com diálise, uso de líquido de diálise ultrapuro e disponibilidade de membranas de diálise mais biocompatíveis podem melhorar o estado inflamatório dos pacientes em hemodiálise. Todavia, o estudo HEMO não confirmou esses efeitos. Conforme discutido anteriormente, é possível que um único agente não vá corrigir a MICS, sendo, portanto, necessária uma combinação de intervenções nutricionais, anti-inflamatórias e antioxidantes.

3. Correção da anorexia — Foi argumentado que a anorexia associada à IRC representa um componente da resposta inflamatória sistêmica bem como de outros fatores (ver anteriormente). A anorexia pode ser induzida por citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e TNF- α , e está correlacionada com uma taxa de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pacientes submetidos à diálise. Por conseguinte, uma exploração da interação entre os mecanismos de regulação energética e das proteínas

Quadro 21.11 Estimulantes do apetite potenciais (agentes orexígenos) para pacientes com doença renal crônica

Esteroides
Glicocorticosteroides
Esteroides anabólicos
Acetato de megestrol
Medroxiprogesterona
Ciproptadina
Pentoxifilina
Dronabinol
Bloqueador da melanocortina
Canabinoides

e as citocinas pró-inflamatórias pode levar a um tratamento efetivo da anorexia associada à MICS.

Vários estimulantes do apetite foram estudados clinicamente (Quadro 21.11). O acetato de megestrol (AM) é, sem dúvida alguma, o agente mais utilizado e mais bem-estudado. Foi constatado que o AM, em uma dose de 800 mg/dia, aumenta o apetite e consumo de alimentos em pacientes com anorexia devido a câncer ou AIDS. Entretanto, nessa dose o AM pode estar associado a efeitos colaterais, como trombose venosa, sangramento vaginal, alteração da função hepática e insuficiência suprarrenal. A farmacocinética do AM não foi avaliada em pacientes com comprometimento renal. Além de melhorar o apetite e consumo de alimentos, foi também constatado que o AM possui propriedades anti-inflamatórias significativas (ver o Quadro 21.10). O AM inibe a síntese e liberação das citocinas pró-inflamatórias bem como alivia os sintomas da síndrome de anorexia-caquexia com base na modulação das citocinas. Existe um número muito pequeno de estudos conduzidos sobre o AM em pacientes submetidos à diálise. Nossa experiência com uma dose mais baixa de AM (400 mg/dia) foi animadora.

Outro agente orexígeno potencial para os pacientes com DRC é a pentoxifilina, que inibe a via de óxido nítrico sintase mediada por citocinas pró-inflamatórias locais, inibe a produção de TNF- α e diminui a perda de peso corporal bem como de proteína muscular em pacientes agudamente enfermos. Existem evidências indiretas de que a pentoxifilina pode ser um tratamento eficaz para a MICS e suas consequências clínicas, como anorexia e resistência à eritropoietina. Contudo, são necessárias mais pesquisas para definir o papel desses agentes como terapia para indivíduos com DRC nos estágios 3 a 5.

B. Controle nutricional dos pacientes submetidos a transplante renal

Os pacientes submetidos a transplante renal bem-sucedido frequentemente desenvolvem apetite normal ou mesmo supranormal. O ganho de peso corporal e de gordura é comum. Durante o primeiro ano após o transplante, as mulheres particularmente podem tender a aumentar o aporte nutricional de energia e proteína bem como ganhar gordura e massa corporal magra. Vários distúrbios nutricionais parecem estar relacionados

com outros fatores associados ao transplante renal, como a obesidade, resistência à insulina e diabetes melito, comprometimento do crescimento em crianças, perda de proteína, concentrações séricas alteradas dos lipídios e homocisteína, assim como anormalidades nos metabolismos ósseo, mineral e das vitaminas. Muitas destas complicações são objeto de preocupação, visto que a doença cardiovascular constitui a principal causa de morbidade e mortalidade em receptores de transplante renal. Com efeito, ao contrário dos pacientes em diálise, nos quais a obesidade confere uma vantagem de sobrevida (epidemiologia reversa), foi constatado que a obesidade exibe forte associação a um aumento da mortalidade nos pacientes transplantados, daí a observação de uma denominada “reversão da epidemiologia reversa”.

1. Lipídios — Os pacientes submetidos a transplante renal frequentemente apresentam maiores níveis séricos de triglicerídios, VLDL, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol LDL total. Com frequência, as concentrações de colesterol HDL se mostram baixas, podendo a razão colesterol LDL/HDL ser maior. Os níveis séricos de triglicerídios correlacionam-se com a dose diária de prednisona, grau de obesidade e gravidade da insuficiência renal. Estes achados são alvo de particular preocupação, uma vez que diversos estudos demonstraram a existência de uma correlação entre os níveis séricos elevados de lipídios e o risco de doença cardiovascular, falha do enxerto e mortalidade em receptores de transplante renal. As causas do aumento dos níveis séricos de triglicerídios e colesterol incluem consumo excessivo de gordura e energia, obesidade, tratamento com glicocorticoides, diuréticos, inibidores da calcineurina ou rapamicina, proteinúria na faixa nefrótica e doenças subjacentes (p. ex., diabetes melito).

Uma dieta que tenha baixo teor de colesterol e seja rica em fibras, com razão ácidos graxos poli-insaturados:saturados superior a 1,0, pode reduzir os níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol em receptores de transplante renal. Todavia, o padrão alterado das lipoproteínas pode não ser afetado. Uma combinação de dieta semelhante com exercício regular pode melhorar o padrão dos lipídios plasmáticos. O óleo de peixe, em uma dose que fornece 3 g/dia de ácidos graxos ômega 3, quando usado por 3 meses, diminuiu os níveis séricos de triglicerídios e VLDL colesterol em receptores de transplante renal com hiperlipidemia. Todavia, os efeitos da dieta sobre a melhora do padrão dos lipídios séricos tendem a ser modestos, sendo a combinação da terapia nutricional com inibidores da 3-hidróxi-3-metoxiglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas) geralmente muito mais efetiva na redução dos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol.

A observação de que uma dieta com baixo teor de carboidratos e modesta restrição das calorias pode reduzir o aspecto cushingoide sugere que deve ser oferecido a esses indivíduos um baixo consumo de carboidratos (1 g/kg/dia), limitado a 28 a 30 kcal/kg/dia. Se esse baixo consumo de carboidratos e aporte energético moderadamente restrito forem utilizados em receptores de transplante renal, devem ser limitados a curtos períodos de tempo, quando a dose de prednisona se encontra muito alta (p. ex., mais de 40 mg/dia). Esse nível de aporte energético pode não minimizar a resposta catabólica durante a doença aguda e

levar a maior emaciação. Entretanto, o maior aporte de proteína com tais dietas (p. ex., 2 g de proteína/kg/dia) pode reduzir a desnutrição proteica. Além disso, tendo em vista as anormalidades do metabolismo dos lipídios observadas em receptores de transplante renal, a referida dieta com alto teor de gordura não deve ser mantida por longos períodos de tempo. Em geral, os pacientes submetidos a transplante renal devem ser incentivados a consumir uma dieta TLC do National Cholesterol Education Program, conforme descrito anteriormente para os pacientes com DRC. Os pacientes devem ser estimulados a praticar exercícios regulares e manter um peso corporal normal ou desejável. Para os receptores de transplante com doenças catabólicas superpostas, podem-se prescrever 30 a 40 kcal/kg/dia. Outras manobras para corrigir os níveis séricos anormais de lipídios são as descritas para o paciente com insuficiência renal não submetido a transplante (ver anteriormente). Para os receptores de transplante renal com níveis séricos de LDL-colesterol superior a 70 mg/dL, a dieta TLC deve ser suplementada com estatinas.

2. Hiper-homocisteinemia — Em pacientes submetidos à diálise de manutenção que tiveram transplante de rim bem-sucedido, o nível plasmático de homocisteína diminui, porém permanece superior ao de indivíduos não transplantados com níveis semelhantes de função renal. As causas da hiper-homocisteinemia incluem redução da TFG, que parece constituir o determinante mais importante, baixos níveis séricos de folato e, possivelmente, terapia com inibidor da calcineurina. O ácido fólico pode diminuir os níveis plasmáticos de homocisteína em receptores de transplante renal, podendo acrescentar também o cloridrato de piridoxina, 50 mg/dia, e vitamina B₁₂, 0,4 mg/dia, ao ácido fólico, 5 mg/dia, para potencializar o tratamento.

3. Vitaminas após transplante renal — Foram observados baixos níveis séricos de folato em pacientes transplantados, em até 6 anos após o transplante. Os níveis séricos de tiamina e vitamina B₁₂ geralmente se mantêm normais nos pacientes submetidos a transplante renal. Após transplante renal bem-sucedido, o nível sérico de vitamina A frequentemente permanece elevado por longos períodos de tempo, podendo não cair para níveis normais durante vários anos em alguns pacientes.

4. Outros problemas nutricionais — Os inibidores da calcineurina (ciclosporina A e tacrolimo) bem como o sirolimo podem aumentar o nível sérico de colesterol e causar retenção de potássio, com hiperpotassemia, além de perda urinária de magnésio com hipomagnesemia. Além disso, a hipofosfatemia é relativamente comum durante os primeiros meses após transplante renal bem-sucedido, podendo ocorrer devido a uma condição semelhante à síndrome do osso faminto. Por conseguinte, a suplementação criteriosa de fósforo e magnésio é imperativa para evitar os efeitos deletérios da hipomagnesemia e hipofosfatemia, que podem ser profundas. Foram também relatados baixos níveis de zinco no plasma e cabelos, assim como hiperzincúria, frequentemente em 12 meses após transplante renal bem-sucedido. Entretanto, os pacientes com transplante renal funcional por mais de 12 meses após a cirurgia geralmente apresentam níveis normais de zinco no plasma, cabelos e urina, bem como limiares normais de detecção e reconhecimento do paladar.

Foulks CJ: Intradialytic parenteral nutrition. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 467–476.

Heimbürger O *et al.*: Nutritional effects and nutritional management of chronic peritoneal dialysis. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 477–512.

Kalantar-Zadeh K *et al.*: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864.

Kasiske B *et al.*: Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 7):13.

Kasiske BL, Adeva-Andany M: Nutritional management of renal transplantation. In: *Nutritional Management of Renal Disease*, 2ª ed. Kopple J, Massry S (editores). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 513–526.

Yamamoto S *et al.*: The impact of obesity in renal transplantation: an analysis of paired cadaver kidneys. *Clin Transplant* 2002;16:252.

Reduzindo a velocidade de progressão da doença renal crônica

Maarten W. Taal, MBChB, MD

22



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- ▶ Proteinúria ou hematúria.
- ▶ Hipertensão.
- ▶ Esclerose focal e segmentar bem como fibrose tubulointersticial na biópsia renal.

▶ Considerações gerais

A doença renal terminal (DRT) representa um grande desafio para os profissionais de saúde do mundo inteiro. Foi estimado que, em 2001, o número mundial de pessoas tratadas com diálise era de aproximadamente 1,1 milhão, sendo as projeções de um aumento de 7% ao ano, devendo ultrapassar 2 milhões em 2010. Os custos financeiros envolvidos na diálise são consideráveis, e os gastos mundiais projetados com a diálise para a década de 2000 a 2010 devem, segundo as expectativas, ultrapassar 1 trilhão de dólares. Enquanto prolonga a vida dos pacientes com DRT, a diálise crônica está associada a uma taxa de mortalidade anual de aproximadamente 20%, representando uma taxa de sobrevivência pior que a de muitas formas comuns de câncer. O transplante renal oferece efetivamente melhora da sobrevivência e qualidade de vida, porém a maioria dos pacientes não preenche as condições clínicas apropriadas para transplante, e a escassez universal de órgãos de doadores continua limitando o número de transplantes realizados.

Diante deste cenário, é fundamental perceber que a maioria dos casos de DRT resulta da lenta progressão de doença renal crônica (DRC) ao longo de muitos meses ou anos. Por conseguinte, existe a oportunidade de intervir na evolução da DRC para reduzir a velocidade de declínio da função renal e, portanto, diminuir o número de pacientes que necessitam de terapia renal substitutiva. Neste capítulo, são revistos os mecanismos que contribuem para a progressão da DRC bem como as intervenções e manifestações clínicas eficazes para reduzir a velocidade de declínio da função renal.

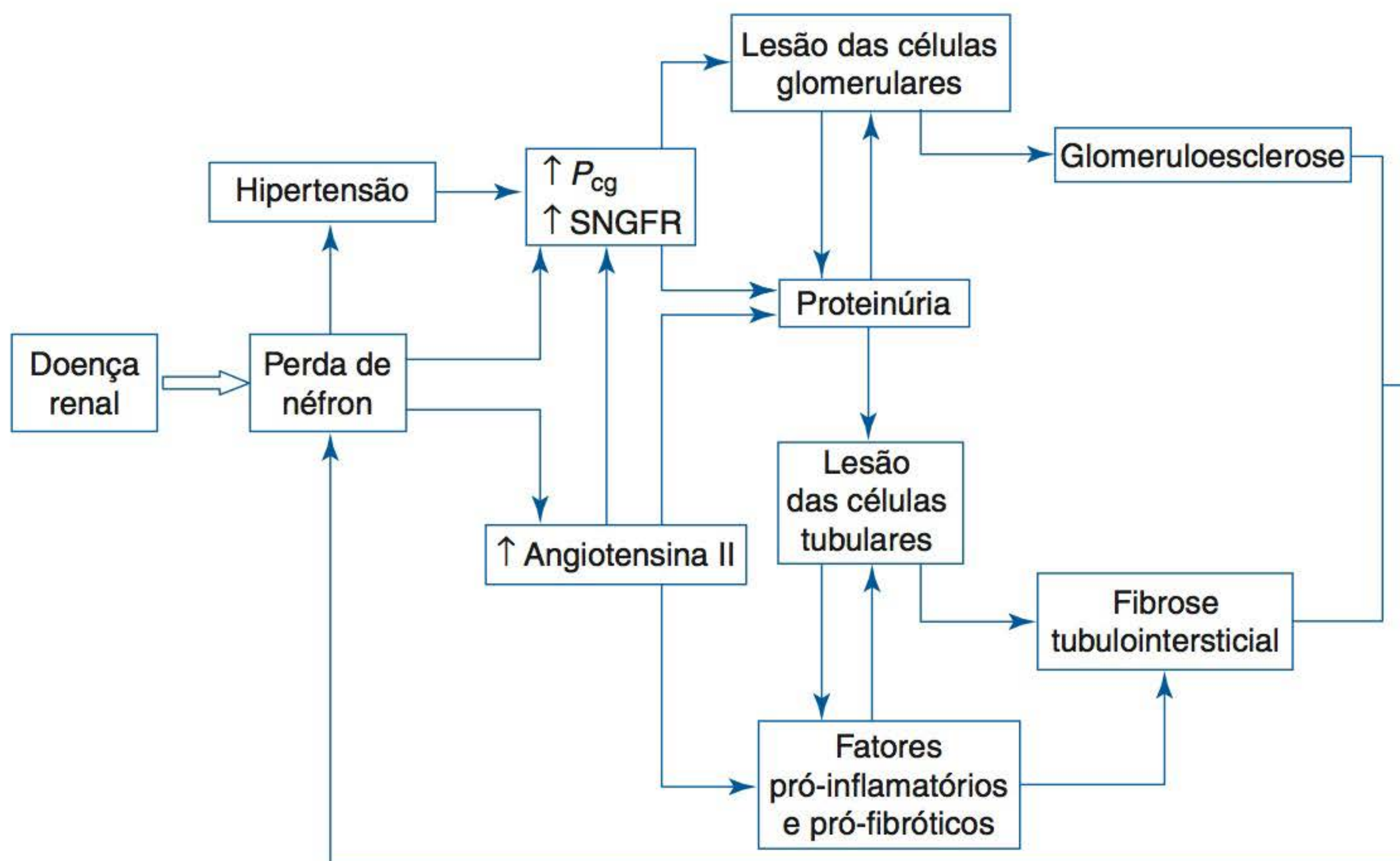
Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: S37. [PMID: 11792760]

▶ Patogenia

A DRC deve ser considerada uma síndrome clinicopatológica (definida anteriormente) que se desenvolve após lesão renal em consequência de ampla variedade de patologias renais, o que sugere que o declínio progressivo da função renal, característico da DRC, resulta de um conjunto comum de mecanismos que, em grande parte, não dependem da patologia renal desencadeante. As pesquisas intensivas nestas últimas três décadas identificaram diversos mecanismos que interagem entre si, produzindo um ciclo vicioso de perda progressiva de néfrons, levando à DRT (Fig. 22.1).

A. Fatores hemodinâmicos glomerulares

Estudos em modelos animais de DRC constataram que, quando o número de néfrons foi acentuadamente reduzido por ablação cirúrgica, observaram-se alterações hemodinâmicas pronunciadas nos glomérulos remanescentes, caracterizadas por um aumento substancial da taxa de filtração de cada glomérulo (taxa de filtração glomerular em um único néfron, SNGFR), devido, em parte, a um aumento da pressão hidráulica capilar glomerular (P_{cg}). Essas adaptações permitiram inicialmente uma compensação parcial da perda de néfrons e novos estudos indicaram que estavam associadas a uma lesão estrutural das células glomerulares e subsequente glomerulosclerose. Em experimentos posteriores, o tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) normalizou a P_{cg} , sem abolir o aumento adaptativo da SNGFR, e impediu a glomerulosclerose, sugerindo que o aumento da P_{cg} (também denominada hipertensão capilar glomerular) foi o fator hemodinâmico mais provavelmente responsável pela lesão glomerular. Estas observações indicaram que as alterações hemodinâmicas adaptativas nos glomérulos após uma perda substancial de néfrons resultam em maior lesão glomerular e perda de néfrons, estabelecendo, assim, um ciclo vicioso de lesão renal progressiva.



▲ **Fig. 22.1** Papel dos múltiplos mecanismos interatuantes que contribuem para a lesão renal e estabelecem um ciclo vicioso de perda progressiva de néfrons.

P_{cg} , pressão hidráulica capilar glomerular; SNGFR, taxa de filtração glomerular de um único néfron.

B. Angiotensina II

A angiotensina II é um potente peptídeo vasoconstritor identificado como importante mediador das adaptações hemodinâmicas glomerulares observadas após a perda de néfrons. Embora os níveis sistêmicos de angiotensina II fiquem normais ou diminuídos na DRC, estudos experimentais confirmaram que os níveis intrarrenais de angiotensina II ficam elevados. Além disso, pesquisas recentes identificaram diversos efeitos não hemodinâmicos da angiotensina II que podem contribuir para a lesão renal progressiva, como efeitos sobre a permeabilidade glomerular, resultando em exacerbação da proteinúria, produção do inibidor do ativador do plasminogênio-1 pelas células endoteliais e musculares lisas vasculares, proliferação das células mesangiais e expressão do fator transformador do crescimento (TGF)- β , ativação dos macrófagos e produção de aldosterona pela glândula suprarrenal, esta recentemente identificada como mediador da fibrose renal. Em seu conjunto, fica evidente que a angiotensina II desempenha um papel central na patogenia da lesão renal progressiva através de múltiplos mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos. Por conseguinte, a inibição da produção ou das ações da angiotensina II representa uma intervenção isolada, passível de abolir muitos desses mecanismos, e que se espera seja eficaz na redução da velocidade da progressão da DRC.

C. Proteinúria

Resulta habitualmente de distúrbio na seletividade da barreira de filtração glomerular, por conseguinte constitui a característica

básica da glomerulopatia, constituindo também um marcador de gravidade da doença. Além disso, pesquisas conduzidas nesta última década forneceram evidências de que quantidades anormais de proteínas plasmáticas no ultrafiltrado glomerular podem contribuir diretamente para maior lesão renal. No rim normal, verificam-se pequenas quantidades de proteínas de baixo peso molecular no líquido tubular reabsorvidas pelas células tubulares proximais. Experimentos *in vitro* constataram que cultura de células tubulares renais quando ocorrem altas concentrações de proteínas plasmáticas induz à expressão de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, em modelos animais de doença renal, esta maior expressão torna-se evidente na face basolateral das células tubulares. Por conseguinte, é provável que tais moléculas pró-inflamatórias sejam secretadas no interstício peritubular, onde contribuem para o desenvolvimento de inflamação intersticial e fibrose. Assim, a proteinúria proporciona um mecanismo de ligação entre a patologia glomerular e a tubulointersticial. Outras evidências experimentais indicam que as proteínas plasmáticas anormalmente filtradas acumulam-se também nos podócitos, onde podem contribuir para a lesão glomerular.

► Prevenção

A DRC decorre de ampla variedade de patologias renais, muitas das quais ocorrem de modo esporádico; por conseguinte, é difícil planejar uma estratégia eficaz para a prevenção primária da DRC. Entretanto, uma exceção importante a tal princípio é a nefropatia diabética, que constitui a causa mais comum da DRC

em muitos países desenvolvidos. Neste caso, a população em risco pode ser facilmente identificada, e pelo menos duas intervenções mostraram reduzir a incidência da nefropatia diabética. Após o estudo de referência Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ficou evidente que o nível de controle glicêmico é fundamental na determinação do risco de complicações microvasculares, como a nefropatia. Entre os pacientes incluídos no grupo de controle intensivo do diabético, os níveis significativamente mais baixos de hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) *versus* terapia convencional (7,2% *versus* 9,1%) foram associados a uma redução de 34% no risco de microalbuminúria. Além disso, o tratamento com um IECA pode reduzir tal risco. Um estudo de pequeno porte observou a obtenção de algum efeito benéfico (redução absoluta do risco de 12,5%) do tratamento com IECA em pacientes normotensos com diabetes tipo 2 apresentando albuminúria normal, e, recentemente, um estudo clínico randomizado de grande porte (BENEDICT), que incluiu 1.204 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, constatou uma incidência significativamente mais baixa de microalbuminúria nos pacientes tratados com trandolapril (6,0%) ou trandolapril mais verapamil (5,7%) *versus* aqueles tratados com verapamil (11,9%) ou placebo (10%). Por conseguinte, o controle estrito da glicemia (HbA_{1C} < 7%) e tratamento da hipertensão com um IECA devem ser considerados intervenções essenciais na prevenção da nefropatia em pacientes com diabetes.

Para outras formas de DRC, o fator mais crítico para melhorar os desfechos consiste na detecção precoce, a fim de possibilitar uma intervenção com medidas capazes de reduzir a velocidade de declínio da função renal. Os exames apropriados à triagem da DRC irão variar de acordo com as circunstâncias e recursos disponíveis. Como a maioria das formas de DRC está associada a anormalidades urinárias, o modo mais simples de detecção consiste no exame de urina com tiras reagentes-padrões. Algumas formas de DRC podem não produzir anormalidades urinárias, por isso o rastreamento também deve incluir uma estimativa da função renal com base na determinação do nível sérico de creatinina. Os exames complementares e outras pesquisas são discutidos adiante, de modo mais pormenorizado.

Como a DRC é relativamente incomum na população geral, seria dispendioso e ineficaz proceder a um rastreamento de todas as populações. Por outro lado, os estudos epidemiológicos indicam que números substanciais de pacientes apresentam DRC não diagnosticada. Por conseguinte, o rastreamento direcionado aos pacientes “de risco” deve aumentar a detecção da DRC em seus estágios iniciais e facilitar a intervenção precoce para preservar a função renal. Os fatores que colocam os pacientes em risco para DRC variam em diferentes países, porém existem categorias gerais de pacientes que devem ser consideradas para rastreamento, como mostra o Quadro 22.1. O intervalo ideal para rastreamento ainda não foi estabelecido, porém se recomenda um rastreamento anual nos grupos de alto risco.

Coresh J *et al.*: Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180. [PMID: 15563563]

Ruggerenti P *et al.*: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941. [PMID: 15516697]

Quadro 22.1 Características dos pacientes para os quais se recomenda o rastreamento anual para doença renal crônica (DRC)

1. Condições clínicas associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de DRC

Diabetes melito
Hipertensão
Doença vascular aterosclerótica
Insuficiência cardíaca

2. Condições urológicas associadas a maior risco de DRC

Obstrução do colo vesical ou bexiga neurogênica
Cálculos renais
Cirurgia de derivação

3. Distúrbios multissistêmicos passíveis de causar patologia renal

Lúpus eritematoso sistêmico
Vasculite
Artrite reumatoide
Mieloma múltiplo
Amiloidose

4. Tratamento crônico com fármacos potencialmente nefrotóxicos

Anti-inflamatórios e outros analgésicos
Ouro, penicilamina
Inibidores da calcineurina
Carbonato de lítio
Aminossalicilatos

5. Parentes de primeiro grau de pacientes com DRC nos estágios 3 a 5

6. Idade > 65 anos

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A DRC é frequentemente assintomática até a ocorrência de insuficiência renal moderada a grave. A nictúria decorrente de falha nos mecanismos de concentração da urina pode constituir um sinal precoce de DRC; entretanto, é frequentemente atribuída ao prostatismo e raramente leva o paciente a procurar assistência médica. Na proteinúria grave, o edema periférico pode constituir o primeiro sinal. Os pacientes com insuficiência renal avançada podem apresentar mal-estar, dispneia, prurido, perda do apetite, náuseas e vômitos.

De forma semelhante, costuma não haver sinais clínicos anormais em pacientes com DRC. A hipertensão está quase universalmente presente e, com frequência, representa o primeiro sinal detectável. Por conseguinte, é fundamental que todos os pacientes com diagnóstico recente de hipertensão sejam submetidos a rastreamento para a DRC. Pode-se verificar a presença de edema periférico em pacientes com proteinúria grave ou insuficiência renal mais avançada. Pode-se observar palidez clínica devido à anemia em pacientes com DRC nos estágios 3 a 5. Na maioria dos pacientes com DRC, são observadas anormalidades urinárias detectáveis com tiras reagentes-padrões. A proteinúria constitui a característica fundamental da DRC, podendo ser acompanhada de hematúria.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são essenciais para estabelecer o diagnóstico de DRC. Conforme discutido anteriormente, o diagnóstico baseia-se na detecção de anormalidades urinárias (habitualmente proteinúria) e comprometimento da função renal.

1. Avaliação da proteinúria — A determinação da concentração de proteína ou albumina na urina de 24 h representa o método mais acurado para a avaliação da proteinúria; entretanto, a sua utilidade clínica é limitada pela inconveniência do exame para os pacientes e pelo sucesso variável na obtenção de uma coleta completa. A concentração de proteína ou albumina em uma amostra de urina randômica possui valor limitado devido a variações na osmolalidade da urina, nas razões entre proteína ou albumina e creatinina urinária fornece uma medida confiável da proteinúria. Além disso, a razão proteína-creatinina urinária, expressa em miligramas/miligramas, correlaciona-se estreitamente com a excreção de proteína na urina de 24 h, expressa em gramas/dia, sendo, por isso, conveniente para o paciente, além de ser facilmente interpretada. Algumas autoridades preferem o uso da razão albumina-creatinina. Devido a variações diurnas na taxa de excreção urinária de proteína, a avaliação deve ser realizada em uma amostra de urina coletada pela manhã.

2. Avaliação da função renal — A escolha do método ideal à avaliação da TFG depende do achado de um método com melhor ajuste entre acurácia e reprodutibilidade, além de ser conveniente para o paciente. Os exames de depuração com radioisótopos constituem o método mais acurado, porém exigem uma permanência no hospital de várias horas bem como a exposição do paciente a alguma radiação, de modo que não são apropriados à monitoração seriada da função renal. A depuração da creatinina, baseada em amostras de urina de 24 h, era amplamente usada até pouco tempo; todavia, não é conveniente para o paciente, podendo os resultados obtidos serem significativamente afetados por coletas insuficientes ou excessivas de urina. Estas dificuldades levaram a uma variedade de fórmulas para a estimativa da TFG com base na concentração sérica de creatinina. A comparação com os exames de depuração com radioisótopos mostrou que uma equação de quatro variáveis [$TFG = 186 \times (P_{cr} \text{ em mg/dL})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 1,212$ (se o indivíduo for negro) $\times 0,742$ (se o indivíduo for do sexo feminino)], derivada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), fornece a estimativa mais acurada da TFG, mostrando-se mais precisa do que a depuração da creatinina. As variações nos ensaios para a determinação da creatinina, usados por diferentes laboratórios, foram superadas pelo emprego de ensaios padronizados e por pequena modificação na fórmula do MDRD. Hoje, muitos laboratórios fornecem uma TFG estimada com cada resultado da creatinina. Entretanto, é preciso assinalar que a fórmula do estudo MDRD foi derivada dos dados de pacientes com DRC diagnosticada. Por conseguinte, tende a subestimar a TFG em pacientes com níveis séricos normais de creatinina. Por isso, os pacientes com redução moderada da TFG estimada ($> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) podem não apresentar necessariamente DRC. Por outro lado, a obtenção de TFG estimada normal não exclui necessariamente a possibilidade de DRC, visto que aumentos da TFG em um único néfron podem compensar a perda de néfrons nos estágios

iniciais. Assim, é fundamental que o exame de urina continue sendo parte do processo de rastreamento. Por fim, convém assinalar que a equação de quatro variáveis não considera o tamanho corporal, podendo não ser confiável com biotipos extremos. É necessária maior validação em outros grupos étnicos, além dos afro-americanos.

C. Exames especiais

Os pacientes com DRC devem ser investigados para estabelecer um diagnóstico específico e identificar os possíveis fatores etiológicos. Esse aspecto é importante para facilitar o uso de tratamentos para doenças específicas, a fim de limitar a agressão renal inicial e reduzir o risco de lesão renal progressiva. Uma descrição detalhada da abordagem diagnóstica de doenças renais específicas encontra-se além do escopo deste capítulo, sendo apresentada em outras seções do livro. Além disso, o risco cardiovascular deve ser avaliado com lipidograma em jejum e eletrocardiografia.

► Complicações

O declínio progressivo da função renal e o risco de DRT constituem as complicações óbvias da DRC que constituem o foco deste capítulo. Entretanto, convém assinalar que a DRC está associada a um aumento pronunciado no risco de doença cardiovascular que, em muitos pacientes, excede o risco de DRT. Outras complicações da DRC incluem anemia, osteodistrofia renal e desnutrição.

► Tratamento

A. Não farmacológico

1. Modificação do estilo de vida — Os pacientes com DRC devem ser incentivados a adotar um estilo de vida saudável para reduzir o risco cardiovascular. Embora estudos clínicos randomizados de grande porte não tenham sido conduzidos sobre a modificação do estilo de vida na DRC, há evidências de que algumas das medidas recomendadas também podem retardar a velocidade de progressão da DRC. Os pacientes, quando acima do peso, devem ser incentivados a perder peso, visto que a obesidade em si está associada à hiperfiltração glomerular e proteinúria. O sal da dieta deve ser restrito para ajudar no controle da pressão arterial, particularmente em pacientes com prescrição de IECA ou bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA). O exercício físico deve ser estimulado, e a natação, em particular, pode reduzir a proteinúria. O abandono do tabagismo é crítico para a redução do risco cardiovascular; além disso, há crescentes evidências de que o tabagismo está associado a desfecho mais sombrio em pacientes diabéticos e não diabéticos com DRC.

2. Restrição da proteína nutricional — O papel da restrição da proteína nutricional nas estratégias de proteção renal continua controverso. Estudos experimentais relataram um benefício bem-definido de proteção renal em animais aos quais foi fornecida uma dieta hipoproteica, mas esses achados não foram reproduzidos em seres humanos. No estudo clínico de maior parte para investigar

tal questão, o estudo MDRD, a conclusão foi de recomendar uma restrição de proteína de 0,6 g/kg/dia para os pacientes com TFG < 25 mL/min/1,73 m². Duas metanálises também sustentam um papel para a restrição da proteína nutricional. Entretanto, não foi bem-estabelecido se estes benefícios são aditivos para os pacientes já recebendo tratamento ótimo com IECA, e existe a preocupação com o risco de desnutrição. Recente relatório unânime da International Society of Nephrology recomenda uma restrição da proteína nutricional de 0,8 g/kg/dia a todos os pacientes e considera a necessidade de maior restrição para 0,6 g/kg/dia se a função renal continuar declinando ou a proteinúria persistir apesar do tratamento com IECA ou BRA.

B. Farmacologia

1. Controle da hipertensão — O tratamento da hipertensão continua sendo um aspecto fundamental da intervenção terapêutica para reduzir a velocidade de progressão da DRC. Estudos clínicos preliminares verificaram que mesmo uma redução modesta da pressão arterial resulta em atenuação substancial na velocidade de declínio da função renal. Essas observações levantam duas questões importantes: qual o nível de controle da pressão arterial necessário à preservação ideal da função renal? Que agentes anti-hipertensivos proporcionam proteção renal mais efetiva?

A. NÍVEL DE CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL — Há um reconhecimento cada vez maior de que as metas terapêuticas mais baixas quanto à redução da pressão arterial estão associadas a desfechos mais satisfatórios no que concerne à doença cardiovascular. Dois estudos randomizados prospectivos de grande porte examinaram essa questão em pacientes com DRC — mas, lamentavelmente, não conseguiram fornecer respostas claras. Apesar dos resultados equivocados dos estudos randomizados, outras evidências sustentam a noção de que os alvos mais baixos de pressão arterial estão associados a uma velocidade mais lenta de declínio da TFG. A análise dos dados obtidos de nove estudos clínicos a longo prazo, envolvendo pacientes com formas diabéticas e não diabéticas de DRC, verificou uma velocidade mais baixa de declínio da TFG em pacientes com pressão arterial mais baixa. A extensão da opinião unânime nesse aspecto reflete-se pelo fato de que várias instituições profissionais, como a American Diabetes Association, National Kidney Foundation, Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure e International Society of Nephrology, recomendam, atualmente, que a pressão arterial seja reduzida para < 130/80 mmHg em todos os pacientes com DRC. Convém assinalar que o tratamento agressivo da hipertensão pode estar associado a maior risco de hipotensão em pacientes com neuropatia autônoma, pressão arterial lábil ou arteriosclerose (resultando em diminuição da complacência vascular), excluídas do estudo MDRD.

B. ESCOLHA DO AGENTE ANTI-HIPERTENSIVO — Alguns estudos, como o Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), não constataram diferenças nos resultados obtidos entre classes de agentes anti-hipertensivos administrados a pacientes hipertensos, mas outras evidências mostram que, quando a hipertensão está associada à DRC, alguns fármacos podem produzir benefícios ou efeitos ad-

versos específicos. Conforme discutido de modo mais detalhado adiante, os IECA e BRA proporcionam um significativo benefício renoprotetor além do atribuível a seus efeitos anti-hipertensivos, devendo tais agentes ser considerados tratamento de primeira linha para os pacientes com DRC, a não ser que haja alguma contraindicação. Em geral, os diuréticos não são tão eficazes quanto a monoterapia em pacientes com insuficiência renal, mas podem produzir redução adicional e substancial da pressão arterial quando acrescentados ao tratamento com IECA ou BRA. Entretanto, os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não diidropiridínicos podem causar efeitos indesejáveis em pacientes com DRC. Por conseguinte, recomendamos que, em pacientes com DRC, os BCC não diidropiridínicos sejam apenas usados em associação com um IECA ou BRA.

2. Inibição do sistema renina-angiotensina — Vários estudos clínicos prospectivos e randomizados, publicados nestas últimas duas décadas, forneceram uma base firme de evidências para sustentar o uso da terapia com IECA ou BRA como intervenção isolada mais eficaz para reduzir a velocidade de progressão da DRC.

A. NEFROPATIA DIABÉTICA — Constitui a causa subjacente mais comum da insuficiência renal terminal em muitos países desenvolvidos, devendo, segundo as projeções realizadas, sua incidência aumentar no mundo inteiro, no decorrer das próximas duas décadas. Tal tema é discutido de modo pormenorizado no Cap. 54; neste capítulo, revemos apenas os aspectos relevantes ao tratamento da DRC. A patogenia da nefropatia diabética é semelhante no diabetes tipo 1 e no tipo 2, porém as populações acometidas por essas duas formas de diabetes são muito distintas e apresentam diferentes comorbidades associadas. Por conseguinte, os estudos clínicos terapêuticos consideraram um ou outro tipo, revistos separadamente.

(1) Microalbuminúria — A microalbuminúria (excreção urinária de albumina de 30 a 300 mg/dia) representa a manifestação mais precoce da nefropatia diabética, identificando os pacientes que correm risco de nefropatia franca bem como declínio progressivo da função renal. Entre os pacientes com diabetes tipo 1, vários estudos clínicos de pequeno porte mostraram um benefício do tratamento com IECA. Metanálise que combinou os resultados de 12 destes estudos (689 pacientes) constatou que o tratamento com IECA foi associado a redução significativa no risco de progressão para a nefropatia franca (razão de chances de 0,38) e 3 vezes a incidência de normalização completa da microalbuminúria. Entre os pacientes com diabetes tipo 2, vários estudos relataram redução da microalbuminúria ou diminuição no número de pacientes que evoluem da microalbuminúria para a nefropatia franca (redução do risco de 24 a 67%) mediante tratamento com IECA. É importante assinalar que uma análise de subgrupos no estudo HOPE também relatou benefícios cardiovasculares associados ao tratamento com IECA. Entre os pacientes com diabetes tipo 2 tratados com IECA, houve redução de 25% no parâmetro final primário combinado de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular. Todavia, um estudo de porte relativamente grande não constatou nenhum benefício renoprotetor dos IECA em relação ao

tratamento com betabloqueadores em pacientes hipertensivos com diabetes tipo 2 apresentando normoalbuminúria ou microalbuminúria.

Dois estudos relataram um benefício claro associado ao tratamento da microalbuminúria com BRA em pacientes com diabetes tipo 2. Entre 590 pacientes distribuídos aleatoriamente para o grupo de tratamento com irbesartana (300 ou 150 mg/dia) *versus* grupo placebo, houve uma redução dependente da dose significativa na incidência de proteinúria franca (5,2% *versus* 9,7% *versus* 14,9%). Em um estudo semelhante, 332 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para os grupos de tratamento com valsartano ou anlodipino, tendo as doses sido ajustadas para obter um controle equivalente da pressão arterial. O tratamento com valsartano foi associado a níveis significativamente mais baixos de albuminúria, e houve reversão para a normoalbuminúria em maior número de pacientes tratados com valsartano (29,9% *versus* 14,5%).

Os benefícios observados no tratamento com IECA ou BRA sugerem que pode-se obter um benefício adicional utilizando a terapia de combinação com IECA e BRA. No estudo do candesartano e lisinopril para microalbuminúria (CALM), 199 pacientes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria foram randomizados inicialmente para tratamento com IECA ou BRA e, a seguir, depois de 12 semanas, para a terapia de combinação ou monoterapia continuada. Embora a terapia de combinação tenha produzido maior redução da pressão arterial e, em certo grau, da albuminúria em comparação com a monoterapia continuada, o estudo teve uma duração de apenas 24 semanas e não examinou a incidência relativa de nefropatia franca nos diferentes grupos.

Em resumo, há evidências de que o tratamento com IECA diminui o risco de nefropatia franca associada à microalbuminúria nos diabetes tipos 1 e 2, e de que o tratamento com BRA possui efeito semelhante no diabetes tipo 2. É importante assinalar que o estudo com irbesartana verificou um efeito substancial dependente da dose; por conseguinte, o tratamento deve ser aumentado progressivamente até a dose máxima recomendada. No momento, dispõe-se de dados insuficientes para sustentar o uso da terapia de combinação com IECA e BRA em pacientes com microalbuminúria. Por fim, os achados do HOPE Study fornecem evidências importantes de que o tratamento com IECA também reduz o risco cardiovascular em pacientes com diabetes apresentando microalbuminúria.

(2) Nefropatia diabética franca — As evidências relativas ao benefício do tratamento com IECA em pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia franca foram apresentadas por um estudo de importância decisiva, o primeiro estudo clínico de grande porte a atribuir ao tratamento com IECA um efeito de proteção renal em seres humanos com DRC. Quatrocentos e nove pacientes com proteinúria > 0,5 g/dia e nível sérico de creatinina < 2,5 mg/dl foram randomizados para os grupos de tratamento com captopril ou placebo. Um tratamento anti-hipertensivo adicional foi acrescentado, quando necessário, para obter uma pressão arterial-alvo < 140/90 mmHg. Após um acompanhamento mediano de 3 anos, o tratamento com captopril foi associado à redução de 48% no risco de um aumento de 2 vezes nos níveis séricos de creatinina e redução de 50% na incidência dos desfechos combinados de morte, diálise e transplante renal. O controle da pressão

arterial foi semelhante em ambos os grupos, implicando que a proteção renal adicional não foi devida apenas aos efeitos anti-hipertensivos do captopril.

Entre os pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia franca, as evidências para o uso do tratamento com IECA foram menos claras, tendo apenas um estudo relatado algum benefício. Entretanto, dois estudos randomizados de grande porte constataram efeitos protetores renais com o tratamento com BRA. Em resumo, os dados disponíveis fornecem boas evidências de eficácia renoprotetora do tratamento com IECA em pacientes com nefropatia franca e diabetes tipo 1, bem como do tratamento com BRA no diabetes tipo 2. Atualmente, não existem dados de estudos a longo prazo de grande porte sobre o uso da terapia de combinação com IECA e BRA na nefropatia diabética franca.

B. DRC NÃO DIABÉTICA — Os benefícios evidentes do tratamento da nefropatia diabética com IECA levaram à realização de estudos clínicos adicionais para examinar os efeitos renoprotetores potenciais em pacientes não diabéticos com DRC. No estudo REIN, 352 pacientes com DRC não diabética foram randomizados para os grupos de tratamento com IECA, ramipril ou placebo. Outros agentes anti-hipertensivos foram acrescentados para obter uma pressão arterial diastólica de < 90 mmHg em ambos os grupos. Entre os pacientes com proteinúria pré-tratamento de ≥ 3 g/dia, o estudo foi interrompido prematuramente quando uma análise de ínterim verificou uma taxa de declínio significativamente mais lenta da TFG em pacientes tratados com ramipril (0,53 *versus* 0,88 ml/min/mês). Análises subsequentes mostraram uma significativa redução no risco do desfecho combinado de aumento de 2 vezes nos níveis séricos de creatinina ou DRT no grupo tratado com ramipril (razão de risco = 1,91 para o grupo placebo). Entre os pacientes com proteinúria pré-tratamento de 1 a 3 g/dia, o tratamento com ramipril diminuiu significativamente a incidência da DRT (risco relativo para o grupo placebo = 2,72), particularmente entre os com TFG < 45 ml/min em condições basais. De forma semelhante, no estudo AASK, pacientes afro-americanos randomizados para tratamento com ramipril apresentaram uma incidência mais baixa dos desfechos combinados (redução da TFG em 50% ou mais, DRT ou morte) em comparação com os tratados com anlodipino ou metoprolol (redução do risco de 38 e 22%, respectivamente). Trata-se de uma informação importante, visto que os IECA frequentemente não são prescritos a pacientes afro-americanos devido a menor eficácia anti-hipertensiva, problema facilmente superado pela associação com um diurético. Outro estudo randomizado confirmou que o tratamento com IECA diminui a progressão da DRC mesmo em pacientes com DRC avançada. Os achados desses estudos foram confirmados por uma metanálise de 11 estudos de DRC não diabética, que incluíram 1.860 pacientes. O tratamento com IECA foi associado a maiores reduções da pressão arterial e proteinúria do que os outros tratamentos anti-hipertensivos; todavia, mesmo após ajuste estatístico para esses fatores, o tratamento com IECA esteve associado a menor risco de evolução para a DRT (risco relativo = 0,69; IC de 0,51 a 0,94). Poucos estudos examinaram os benefícios do tratamento com IECA em pacientes com uma forma específica de DRC não diabética. Em um desses estudos de 44 pacientes com nefropatia por IgA e proteinúria > 0,5 g/dia, o tratamento

com IECA foi associado à redução da proteinúria e incidência significativamente mais baixa do desfecho primário, um aumento de 50% na concentração sérica de creatinina.

Um estudo randomizado de grande porte examinou o papel da terapia de combinação com IECA e BRA na DRC não diabética. Esse estudo clínico foi interrompido prematuramente após análise de interim revelando uma diferença substancial nos desfechos, de modo que a terapia de combinação foi associada a reduções significativamente maiores da proteinúria ($-75,6\%$ *versus* $-42,1\%$ e $-44,3\%$) e a menor incidência do desfecho primário, um aumento de 2 vezes nos níveis séricos de creatinina ou DRT (razão de chances de 0,4 *versus* grupos de monoterapia). A rigorosa comparação da pressão arterial entre os grupos assegurou que estes benefícios podem ser atribuídos especificamente à terapia de combinação. Não houve diferenças significativas dos desfechos entre os grupos de monoterapia. Por conseguinte, embora tal estudo não tenha sido planejado para comparar a monoterapia com IECA e BRA, fornece algumas evidências de que ambas proporcionam uma proteção renal semelhante na DRC não diabética.

Em resumo, hoje existem evidências claras de que o tratamento com IECA proporciona uma proteção renal para os pacientes com DRC não diabética e proteinúria. Não se dispõe de dados de estudos randomizados de grande porte sobre a monoterapia com BRA na DRC não diabética, porém os resultados do estudo COOPERATE sugerem que o tratamento com BRA está associado a uma proteção renal semelhante à obtida pelo tratamento com IECA. Por fim, o estudo COOPERATE relatou proteção renal adicional e significativa pela terapia de combinação com IECA e BRA. Mas, são necessários estudos adicionais para esclarecer o papel da terapia de combinação; todavia, enquanto se aguarda a realização desses estudos, recomendamos que a terapia de combinação seja considerada quando as metas terapêuticas para o controle da pressão arterial ou a redução da proteinúria não são alcançadas com a monoterapia.

C. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA —

Embora inibindo o sistema renina-angiotensina, tanto os IECA quanto BRA atuam sobre elementos distintos do sistema, podendo não produzir necessariamente efeitos terapêuticos equivalentes. Os IECA inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA) e, portanto, bloqueiam a conversão do peptídeo inativo, a angiotensina I, no potente vasoconstritor, a angiotensina II. Além disso, a ECA catalisa a degradação da bradicinina, razão pela qual o tratamento com IECA está associado a níveis elevados de bradicinina, os quais podem mediar alguns de seus efeitos. Por outro lado, os BRA ligam-se ao receptor de angiotensina do subtipo 1, inibindo-o. A perda da inibição por *feedback* resulta em níveis elevados de angiotensina II, que podem exercer efeitos através de outros subtipos de receptor de angiotensina. Apesar dessas considerações, os estudos experimentais da DRC geralmente não encontraram diferença na eficácia do tratamento com IECA *versus* BRA. Poucos estudos clínicos compararam diretamente os efeitos protetores renais dos IECA e BRA em pacientes com DRC. Todavia, os dados disponíveis sugerem que os tratamentos com IECA e BRA provavelmente proporcionam uma proteção renal semelhante.

Estudos clínicos randomizados demonstraram ser o tratamento com IECA renoprotetor no diabetes tipo 1 com microalbuminúria

ou nefropatia franca e no diabetes tipo 2 com microalbuminúria bem como na DRC não diabética. Entretanto, o tratamento com BRA possui efeitos protetores renais comprovados no diabetes tipo 2 com microalbuminúria ou nefropatia franca. Apesar da falta de dados específicos, deve-se considerar o uso de um BRA como tratamento alternativo em pacientes com intolerância aos IECA, mais frequentemente devido à ocorrência de tosse, que pode acometer até 20% dos pacientes.

D. INIBIDORES DIRETOS DA RENINA (IDR) — Representam um novo tratamento para inibir o SRA. Um estudo clínico randomizado do alisquireno, o primeiro IDR de uso clínico, relatou uma redução adicional da albuminúria quando o alisquireno foi associado ao tratamento BRA em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia diabética.

E. CONSIDERAÇÕES DE SEGURANÇA — Apesar dos benefícios renoprotetores comprovados do tratamento com IECA e BRA, alguns médicos continuam relutantes em prescrever esses fármacos a pacientes com DRC devido a uma preocupação acerca de seus efeitos adversos potenciais em pacientes com insuficiência renal. Os dois principais objetos de preocupação são a hiperpotassemia e exacerbação da insuficiência renal, porém o risco de cada um deles pode ser minimizado pela aplicação de precauções simples.

(1) Hiperpotassemia — Em estudos clínicos randomizados de grande porte sobre o tratamento com IECA ou BRA na DRC, foi constatado que o risco de hiperpotassemia mostrou-se baixo, levando à interrupção do tratamento em apenas 0 a 4% dos pacientes. Um risco mais alto pode ser antecipado em pacientes com insuficiência renal mais avançada e na nefropatia diabética. A base da prevenção reside no aconselhamento abrangente do paciente para reduzir o aporte nutricional de potássio e evitar o uso de suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio. Os níveis séricos de potássio devem ser medidos antes de iniciar o tratamento e, novamente, 3 a 5 dias após a primeira dose bem como após qualquer aumento na dose.

(2) Exacerbação da insuficiência renal — Conforme discutido anteriormente, o tratamento com IECA e BRA resulta em diminuição da pressão hidráulica capilar glomerular; em consequência, pode-se esperar que esses fármacos produzam uma redução inicial da TFG, evidenciada por elevação dos níveis séricos de creatinina. Análise dos dados obtidos de 12 estudos clínicos randomizados verificou que, paradoxalmente, o grau de redução da função renal associada à instituição do tratamento com IECA esteve inversamente correlacionado com a taxa subsequente de declínio da função renal com o passar do tempo. Desta forma, a observação de aumento inicial nos níveis séricos de creatinina não deve levar à interrupção do tratamento com IECA ou BRA, contanto que o aumento não seja progressivo e seja inferior a 30% no decorrer dos primeiros 2 meses. Recomendamos a monitoração dos níveis séricos de creatinina 3 a 5 dias após o início do tratamento com IECA bem como após cada aumento da dose. As medidas adicionais passíveis de reduzir o risco de declínio da função renal incluem assegurar hidratação adequada, omitir ou reduzir o tratamento com diuréticos por 1 ou 2 dias antes do início do tratamento com IECA ou BRA, evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides e iniciar o tratamento com IECA ou BRA em baixa

dose. O tratamento com IECA e BRA é contraindicado a pacientes com estenose bilateral da artéria renal, devendo ser usado com cautela em pacientes com doença vascular extensa que podem apresentar doença vascular renal não diagnosticada.

3. Redução da proteinúria — As evidências de que a excreção urinária anormal de proteína pode contribuir diretamente para a lesão renal progressiva dirigiram a atenção à relação entre os desfechos renais e a proteinúria. Sabe-se, há muitos anos, que a extensão da proteinúria constitui um marcador de gravidade da doença, e, em vários estudos, a proteinúria basal demonstrou ter uma correlação positiva com a taxa de declínio subsequente da TFG. Análises recentes verificaram que a proteinúria residual durante o tratamento também constitui um poderoso preditor de desfechos. A importância da proteinúria residual foi confirmada por metanálise de dados de 1.860 pacientes com DRC não diabética, que constatou um aumento de 5,56 vezes no risco de atingir um desfecho combinado de aumento de 50% dos níveis séricos de creatinina ou início de DRT para cada aumento da proteinúria de 1,0 g/dia após o início do tratamento. Um estudo clínico randomizado confirmou que a titulação do tratamento com IECA ou BRA para uma dose antiproteinúrica máxima proporciona uma proteção renal maior do que as doses convencionais. Por conseguinte, a proteinúria é considerada um fator de risco modificável e independente para a progressão da DRC bem como um marcador substituto clinicamente útil do sucesso das intervenções renoprotetoras. Além disso, a albuminúria também é preditiva de risco cardiovascular, e, no estudo RENAAL, cada redução de 50% na albuminúria no decorrer dos primeiros 6 meses foi associada à redução de 18% no risco cardiovascular bem como redução de 27% no risco de insuficiência cardíaca. Com base nesses dados, recomendamos que o tratamento com IECA ou BRA seja aumentado progressivamente até obter uma redução da proteinúria para < 1 g/dia, devendo considerar a terapia de combinação com IECA e BRA se esta meta não for alcançada. Foram recomendados alvos de proteinúria ainda mais baixos de $< 0,3$ g/dia, porém não se dispõe, no momento atual, de dados sobre o alvo ideal para a redução da proteinúria.

4. Tratamento da dislipemia — A dislipemia, que se caracteriza por níveis elevados de lipoproteínas ricas em triglicerídios e redução do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), está comumente associada à DRC e provavelmente contribui para o maior risco cardiovascular associado. Além disso, evidências experimentais sugerem que as anormalidades dos lipídios também contribuem para a lesão renal progressiva. Em vários modelos animais, o tratamento da hiperlipidemia tem sido associado a uma atenuação da progressão da DRC. Até o momento, apenas estudos prospectivos de pequeno porte foram conduzidos em seres humanos. Metanálise de 13 desses estudos relatou uma taxa de declínio da TFG significativamente mais lenta em pacientes com DRC recebendo tratamento com agentes hipolipêmicos. Vários estudos clínicos randomizados de grande porte estão sendo realizados para testar a hipótese de que o tratamento das dislipemias contribui para a proteção renal, devendo os resultados estarem disponíveis em 2 a 3 anos. Até a publicação desses dados, é possível recomendar um tratamento ativo das dislipemias com base apenas no risco cardiovascular. Convém assinalar que as estimativas-padrões de risco

cardiovascular provavelmente subestimam o risco em pacientes com DRC, que eram excluídos dos estudos conduzidos para obter as estimativas. Os limiares e alvos do tratamento, bem como a eficácia relativa de diferentes fármacos ainda não foram estabelecidos. As Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Guidelines recomendam atualmente que os pacientes com DRC nos estágios 1 a 4 sejam incluídos no grupo de maior risco cardiovascular e tratados de acordo com as orientações publicadas pelo National Cholesterol Education Program. O colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) deve ser reduzido para < 100 mg/dL, devendo considerar um tratamento adicional se os níveis de triglicerídios forem > 200 mg/dL.

5. Tratamento da anemia — A anemia em decorrência da menor produção renal de eritropoietina constitui uma complicação comum da DRC, podendo ter grande impacto na qualidade de vida do paciente. A terapia de reposição com eritropoietina humana recombinante possibilita a correção da anemia, resultando em melhora da qualidade de vida bem como em diminuição das internações. Além disso, a correção da anemia pode contribuir para redução na taxa de declínio da TFG na DRC. A análise dos dados do estudo RENAAL constatou que a hemoglobina basal constituiu um significativo preditor do desenvolvimento subsequente de DRT, em que cada diminuição de 1 g/dL da hemoglobina foi associada a um aumento de 11% no risco de DRT. Além disso, um estudo randomizado, incluindo 88 pacientes com DRC não diabética, constatou que o tratamento precoce (iniciado quando o nível de hemoglobina estava $< 11,6$ g/dL) com eritropoietina alfa foi associado à redução de 60% no risco de aumento de 50% nos níveis séricos de creatinina, DRT ou morte *versus* tratamento de início tardio (quando o nível de hemoglobina atingiu $< 9,0$ g/dL). Entretanto, convém assinalar que os tratamentos com IECA e BRA foram interrompidos antes da entrada desses pacientes no estudo clínico; por conseguinte, não está claro se tais benefícios também seriam observados em pacientes tratados com IECA ou BRA. Por outro lado, o estudo clínico CREATE relatou uma progressão mais rápida para a DRT em pacientes com DRC tratados com eritropoietina e randomizados para um nível-alvo de hemoglobina de 13,0 a 15,0 g/dL *versus* pacientes randomizados para um nível-alvo de hemoglobina de 10,5 a 11,5 g/dL. No momento, dispõe-se de dados insuficientes para possibilitar qualquer recomendação acerca dos limiares para tratamento ou metas terapêuticas. Na atualidade, o K-DOQI recomenda o tratamento para alcançar um nível de hemoglobina de 11,0 a 12,0 g/dL em pacientes com DRC que não necessitam de diálise.

6. Controle da glicemia — Conforme discutido anteriormente, há boas evidências de que o controle estrito da glicemia diminui o risco de microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2. Nos pacientes que já apresentam microalbuminúria, os dados são divergentes, relatando alguns dos estudos menor risco de progressão para a proteinúria em pacientes que apresentam melhor controle glicêmico. Nos pacientes com nefropatia diabética estabelecida, não se dispõe de dados sobre o efeito do controle da glicemia. Entretanto, um estudo que constatou regressão das lesões precoces da nefropatia diabética após transplante de pâncreas sugere que o melhor controle da glicemia confere efetivamente um benefício protetor renal. Além disso, os pacientes com diabetes

que apresentam nefropatia continuam correndo risco de outras complicações microvasculares, de modo que o controle estrito da glicemia ($HbA_{1C} < 7\%$) deve continuar como meta terapêutica. Entretanto, convém assinalar que, em alguns pacientes, as tentativas de obter um controle glicêmico estrito podem estar associadas a consequências adversas. No estudo clínico ACCORD, os pacientes com diabetes tipo 2 randomizados para um nível-alvo baixo de HbA_{1C} de $< 6,0\%$ apresentaram aumento da mortalidade.

ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.

Barnett AH *et al.*: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952. [PMID: 15516696]

Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981. [PMID: 12479763]

de Zeeuw D *et al.*: Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309. [PMID: 15149345]

de Zeeuw D *et al.*: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921. [PMID: 15302780]

Drüeke TB *et al.*: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–84.

Gouva C *et al.*: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753. [PMID: 15253730]

Hou FF, Xie D, Zhang X *et al.*: Renoprotection of optimal antiproteinuric doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1889–1898.

Hou FF, Zhang X, Zhang GH *et al.*: Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354:131–140.

Jones M *et al.*: Impact of epoetin-alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int* 2004;65:757. [PMID: 14871396]

Li PK *et al.*: A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl* 2005;94:S2. [PMID: 15752234]

Mohanram A *et al.*: Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131. [PMID: 15327408]

Nakao N *et al.*: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117. [PMID: 12531578]

Parving HH *et al.*: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433–2446.

Pechter U *et al.*: Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients (letter). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:624. [PMID: 12584298]

Praga M *et al.*: Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578. [PMID: 12761258]

Ruggenti P *et al.*: Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254. [PMID: 12753315]

Viberti G, Wheeldon NM: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672. [PMID: 12163426]

Wright JT Jr *et al.*: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421. [PMID: 12435255]

► Prognóstico

Os estudos clínicos conduzidos identificaram várias intervenções que se mostram eficazes para reduzir a velocidade de declínio da TFG na DRC. Embora cada uma dessas intervenções produza benefício, nenhuma é capaz de deter a progressão da DRC na maioria dos pacientes. Por conseguinte, muitos pacientes ainda evoluem para a DRT, ainda que em velocidade mais lenta. Os fatores que demonstraram ser preditivos de um prognóstico mais sombrio são a gravidade da proteinúria, nível sérico de creatinina, albumina sérica e hemoglobina. Com base nesses dados, parece lógico combinar as intervenções efetivas direcionadas a diferentes aspectos da progressão da DRC em uma estratégia abrangente para maximizar a proteção renal. Um estudo demonstrou que a aplicação da terapia de combinação intensiva em pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria foi associada à redução de 53% no risco de doença cardiovascular e de aproximadamente 60% no risco de complicações microvasculares. Além disso, é útil aplicar o conceito de “remissão” da DRC, de modo que o tratamento seja aumentado progressivamente até obter o controle das principais manifestações da DRC. As intervenções que compreendem essa estratégia e as metas terapêuticas

Quadro 22.2 Intervenções e metas terapêuticas para uma estratégia abrangente visando maximizar a proteção renal em pacientes com doença renal crônica

Intervenção	Meta terapêutica
1. Tratamento com IECA ou BRA ²	Proteinúria $< 1,0$ g/dia
2. Terapia anti-hipertensiva adicional ¹	PA $< 130/80$ mmHg
3. Restrição dietética de proteína	0,8 g/kg/dia
4. Controle estrito da glicemia	$HbA_{1C} < 7\%$
5. Terapia para a redução dos lipídios	LDL-colesterol < 100 mg/dl
6. Tratamento da anemia	Hb de 11,0 a 12,0 g/dl
7. Modificação do estilo de vida	Abandono do tabagismo, perda de peso

¹Considerar a terapia de combinação se as metas não forem alcançadas com a monoterapia.

² IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; PA, pressão arterial; HbA_{1C} , hemoglobina A_{1C} ; LDL, lipoproteína de baixa densidade; Hb, hemoglobina.

que definem a remissão estão resumidas no Quadro 22.2. Convém assinalar que o tratamento e os exames necessários à monitoração são relativamente baratos e amplamente disponíveis. Por conseguinte, a aplicação dessa abordagem deve ser possível em uma ampla variedade de sistemas de assistência à saúde, podendo reduzir substancialmente o número de pacientes dependentes de terapia renal substitutiva no mundo inteiro. Alcançar essa meta representa, decididamente, o maior desafio atual para os nefrologistas.

Gaede P *et al.*: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383. [PMID: 12556541]

Keane WF *et al.*: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int 2003;63:1499. [PMID: 12631367]

WEB SITES

Kidney Disease Improving Global Outcomes: www.kdigo.org. Disponibiliza *links* para várias diretrizes de tratamento nacionais e internacionais.

National Kidney Foundation: www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines. Oferece acesso a todas as diretrizes de tratamento K/DOQI, assim como atualizações. A página também permite o cálculo on-line da TFG estimada e oferece planos de tratamento para cada estágio da DRC. Muitas informações estão disponíveis para *download*.

Síndrome nefrótica *versus* síndrome nefrítica

Isaac Teitelbaum, MD, e Laura Kooienga, MD

23

As glomerulopatias consistem em distúrbios que afetam primariamente a estrutura e função do aparelho glomerular renal; frequentemente encontradas na prática clínica, são habitualmente suspeitas com base na anamnese e achados urinários de hematuria, cilindros hemáticos ou proteinúria. As numerosas causas da doença glomerular podem ser geralmente classificadas em três síndromes principais: a síndrome nefrótica, síndrome nefrítica e doença renal assintomática. Entretanto, pode haver considerável superposição na sua apresentação clínica com algumas doenças que exibem componentes das referidas síndromes.

SÍNDROME NEFRÓTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Proteinúria > 3,5 g/1,73 m²/24 h (40 a 50 mg/kg/dia).
- ▶ Hipoalbuminemia.
- ▶ Edema.
- ▶ Hiperlipidemia.
- ▶ Lipidúria.

▶ Considerações gerais

A síndrome nefrótica pode surgir como doença renal primária (idiopática) ou ocorrer em associação a qualquer um de vários distúrbios sistêmicos e doenças hereditárias. As doenças glomerulares primárias mais comuns consistem na nefropatia membranosa, glomeruloesclerose segmentar e focal, doença por lesão mínima e glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Nos EUA, o diabetes melito constitui a causa mais comum da síndrome nefrótica. Cerca de 33% dos pacientes com diabetes melito tipos 1 e 2 com pelo menos 25 anos de duração

desenvolvem a síndrome nefrótica, levando previsivelmente à insuficiência renal. Outras doenças sistêmicas que podem resultar na síndrome nefrótica são lúpus eritematoso sistêmico (LES), amiloidose e leucemia.

▶ Patogenia

Em geral, a síndrome nefrótica reflete lesão não inflamatória da parede capilar glomerular. A doença glomerular subjacente resulta em proteinúria, que ocorre em consequência de alterações na seletividade de carga ou de tamanho da parede capilar glomerular, o que aumenta a permeabilidade glomerular às proteínas plasmáticas. A albumina é a principal proteína perdida na urina, porém ocorre perda de outras proteínas plasmáticas na urina, incluindo as proteínas transportadoras de hormônio, como a proteína de ligação da vitamina D, transferrina e inibidores da coagulação.

▶ Prevenção

Ainda não sabemos como prevenir a síndrome nefrótica primária. Com frequência, é possível obter a melhora e, algumas vezes, reversão completa das síndromes nefróticas secundárias através do tratamento e controle da doença subjacente.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A síndrome nefrótica pode manifestar-se através de um espectro de achados que vão desde a proteinúria assintomática até a apresentação mais comum de edema, o qual aparece inicialmente nas áreas de alta pressão hidrostática intravascular, como nos pés e tornozelos, bem como em áreas onde a pressão hidrostática tecidual é mais baixa, como as áreas periorbital e escrotal. Se o edema for grave e generalizado, pode apresentar-se como anasarca.

B. Achados laboratoriais

1. Exame de urina — As tiras reagentes para análise urinária frequentemente revelam proteína de 3 + a 4 + e coleta de urina de 24 h com $> 3,5$ g de proteína/ $1,73$ m². A proteinúria também pode ser estimada a partir de uma única amostra de urina, calculando a razão entre a proteína urinária total em mg/dℓ e a creatinina urinária em mg/dℓ. Essa razão aproxima-se da verdadeira excreção de proteína por 24 h em gramas por dia por $1,73$ m² de área de superfície corporal. Tipicamente, o sedimento urinário apresenta poucas células ou cilindros. Podem-se verificar lipídios no sedimento urinário, os quais podem estar retidos em cilindros, livres na urina ou contidos na membrana plasmática de células epiteliais degeneradas, com a designação de corpúsculos gordurosos ovais. Na luz polarizada, os lipídios nos corpúsculos gordurosos ovais aparecem como “cruz de Malta” (Fig. 23.1).

2. Bioquímica do sangue — As anormalidades laboratoriais fundamentais na síndrome nefrótica consistem em diminuição da albumina sérica (< 3 g/dℓ), diminuição da proteína sérica total (< 6 g/dℓ) e hiperlipidemia. Os pacientes podem apresentar elevações da ureia sanguínea e creatinina, porém a taxa de filtração glomerular (TFG) pode estar normal. Alguns pacientes também podem manifestar anemia, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, hipocalcemia e deficiência de vitamina D. Outros exames laboratoriais menos comuns podem ser indicados, dependendo da apresentação clínica do paciente. Esses exames podem incluir eletroforese das proteínas séricas (EPS) e eletroforese das proteínas urinárias (EFPU) para a avaliação de mieloma ou amiloidose, e anticorpo antinuclear (FAN) na avaliação do LES. Outros exames são sorologia para a hepatite, sorologia para

a sífilis, HIV, complemento, crioglobulina e provas de função tireoidiana.

C. Exames especiais

As indicações e benefícios da biopsia renal permanecem controversos. Entretanto, trata-se do procedimento-padrão para estabelecer a causa da proteinúria em adultos. A biopsia é frequentemente recomendada quando existe dúvida na etiologia da proteinúria na faixa nefrótica, antes de iniciar a administração de agentes citotóxicos, nos casos em que múltiplas doenças que contribuem para o quadro clínico confundem o diagnóstico, ou quando a evolução clínica do paciente difere da esperada. Em geral, a biopsia renal pode ser realizada para ajudar nas decisões de tratamento, como, por exemplo, se é necessário interromper o tratamento devido à ausência de parênquima renal passível de recuperação.

▶ Diagnóstico diferencial

Na síndrome nefrótica, o diagnóstico diferencial pode ser reduzido significativamente com base na idade e raça do paciente, bem como no exame de urina. Por exemplo, a doença por lesão mínima responde pela maioria dos casos em crianças. Nos adultos, a nefropatia membranosa e glomeruloesclerose focal estão entre as causas mais comuns da síndrome nefrótica primária no mundo inteiro. Nos adultos com mais de 50 anos, a nefropatia membranosa representa a causa mais comum da síndrome nefrótica idiopática, sendo a glomeruloesclerose focal a causa mais comum em afro-americanos. De modo global, cerca de 50% dos pacientes com síndrome nefrótica apresentam uma causa secundária, a maioria deles casos secundários à nefropatia diabética.

▶ Complicações

A. Hiperlipidemia

Ocorrem numerosas alterações no perfil dos lipídios na síndrome nefrótica, em consequência da maior síntese e do menor catabolismo das frações lipídicas, tais como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) além das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Essas anormalidades podem contribuir possivelmente para a aterosclerose acelerada.

B. Trombose

Ocorrem várias anormalidades do sistema da coagulação na síndrome nefrótica, as quais consistem em perdas urinárias de antitrombina III, proteínas C e S, bem como fatores IX, XI e XII. Além disso, o fibrinogênio plasmático, o ativador de plasminogênio tecidual e a agregabilidade plaquetária mostram-se aumentados. Estas aberrações levam a maior incidência de tromboembolismos venoso e arterial, especialmente trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia renal.



▲ **Fig. 23.1** Gotículas de gordura anisotrópicas polarizadas. Observar a formação da “cruz de Malta”. (Reproduzida, com autorização, de Graft L: *A Handbook of Routine Urinalysis*. J. B. Lippincott Company, 1983.)

A trombose da veia renal é mais comum na nefropatia membranosa, acometendo até 20 a 40% dos pacientes.

C. Deficiência de vitamina D e hipocalcemia

A proteína de ligação da vitamina D é uma proteína relativamente pequena (59 kDa) prontamente filtrada, sendo, por isso, perdida na urina. A 25-hidroxivitamina D, que se liga à proteína de ligação da vitamina D, também é perdida na urina dos pacientes com síndrome nefrótica.

D. Infecção

Os pacientes com síndrome nefrótica apresentam perdas urinárias de imunoglobulinas e deficiências na cascata do complemento, o que resulta em maior suscetibilidade às infecções, especialmente por micro-organismos encapsulados, como o *Streptococcus pneumoniae*. Além disso, as medicações imunossupressoras frequentemente usadas no tratamento da glomerulopatia subjacente contribuem para o maior risco de infecção nestes pacientes.

E. Hipoalbuminemia

Os níveis séricos de albumina ficam baixos na hipoalbuminemia secundária a perdas na urina e ao maior catabolismo da albumina.

F. Desnutrição

A proteinúria prolongada e maciça pode culminar em desnutrição como consequência do balanço nitrogenado negativo com perda da massa corporal magra.

G. Anemia

As perdas urinárias de eritropoietina (30 kDa) e transferrina podem levar à anemia microcítica hipocrômica resistente ao ferro. Se houver deterioração da função renal a ponto de ocorrer doença renal crônica, a menor produção de eritropoietina também pode desempenhar um papel.

▶ Tratamento

A. Doenças sistêmica ou renal subjacentes Medicações imunossupressoras

Certas medicações, como os corticosteroides, podem ser usadas para determinadas doenças, como a doença por lesão mínima e glomeruloesclerose focal. Outros tratamentos podem consistir em agentes antimicrobianos, como aqueles para o tratamento da sífilis secundária, quimioterapia ou ressecção de tumor para a síndrome nefrótica associada a neoplasias malignas, ou, simplesmente, suspensão de medicação agressora, como anti-inflamatórios não esteroides ou fenitoína.

B. Complicações da síndrome nefrótica

1. Hiperlipidemia — Em pacientes com síndrome nefrótica, foram relatadas aterosclerose prematura e maior incidência de infarto do miocárdio. Além disso, a hiperlipidemia constitui, provavelmente, um fator de risco distinto para a doença cardiovascular aterosclerótica bem como para a progressão da doença renal. Tipicamente, a hiperlipidemia melhora após a resolução da síndrome nefrótica. Todas as medicações hipolipêmicas têm sido usadas na síndrome nefrótica para ajudar a reduzir a taxa de eventos coronários adversos. Os agentes mais potentes são os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, isoladamente ou em associação com sequestradores dos ácidos biliares, como a colestiramina.

2. Edema — A síndrome nefrótica resulta em retenção renal primária de sódio, a qual pode resultar em edema periférico e periorbital; quando grave e generalizado o suficiente, pode levar à anasarca com derrames serosos. As metas do tratamento consistem em restrição de sal e uso de diuréticos de alça para obter uma resolução lenta do edema; a rápida diurese pode resultar em hipovolemia e hipotensão. Em certas ocasiões, é necessário adicionar diuréticos tiazídicos aos diuréticos de alça para bloquear a reabsorção de sódio em múltiplos locais do néfron.

3. Trombose — A anticoagulação é indicada aos pacientes com síndrome nefrótica e eventos trombóticos documentados, costumando ser mantida até o paciente apresentar resolução da síndrome nefrótica. A anticoagulação profilática e terapia antiplaquetária nos pacientes com síndrome nefrótica continuam controversas. Todavia, nos pacientes com nefropatia membranosa idiopática, os benefícios da anticoagulação podem superar os riscos.

4. Tratamento da proteinúria

A. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA) — Esses agentes atuam através da redução da pressão hidrostática capilar intraglomerular e prevenção da glomeruloesclerose focal e segmentar hemodinamicamente mediada. Os BRA também diminuem a formação do fator de crescimento tumoral (TGF)- β 1, que demonstrou desempenhar um papel na fibrose renal progressiva.

B. AINE — Provavelmente atuam alterando a hemodinâmica glomerular ou permeabilidade da membrana basal glomerular; entretanto, seus benefícios devem ser avaliados contra o risco de induzir à insuficiência renal aguda, retenção de sal e água, bem como hiperpotassemia.

C. DIETA HIPOPROTEICA — Foi constatado o benefício de uma dieta com proteína de soja e baixo teor de gordura, que fornece 0,7 g de proteína/kg/dia para diminuir a excreção de proteína

urinária e o perfil lipídico. Entretanto, as dietas com restrição proteica geralmente podem levar à desnutrição, potente preditor conhecido de morte em pacientes com doença renal terminal (DRT).

► Prognóstico

Na síndrome nefrótica, é tipicamente mais grave em pacientes com proteinúria maciça, insuficiência renal e hipertensão grave. O prognóstico global depende da etiologia, relacionando-se com a histologia. Por exemplo, a doença por lesão mínima pode ter remissões espontâneas e responde favoravelmente aos esteroides com excelente prognóstico. Em contrapartida, a remissão espontânea da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) primária é rara, sendo o prognóstico renal relativamente sombrio.

SÍNDROME NEFRÍTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hematúria.
- Cilindros hemáticos.
- Proteinúria variável.
- Insuficiência renal.
- Retenção de sal [nefropatia hipertensiva (NHT) e edema].

► Considerações gerais

A glomerulonefrite caracteriza-se por um processo inflamatório intraglomerular e por disfunção renal. Pode ser aguda, subaguda ou crônica, e evoluir ou não para a DRT. A síndrome nefrítica pode ser causada por doença renal intrínseca ou constituir parte de doença sistêmica. As causas clássicas da síndrome nefrítica são a glomerulonefrite pós-infecciosa, nefropatia por imunoglobulina A (NlgA) e nefrite lúpida. A NlgA constitui a causa mais comum da glomerulonefrite no mundo inteiro. Um subgrupo de glomerulonefrite aguda, conhecido como glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), pode manifestar-se com insuficiência renal grave e progressiva. São exemplos de GNRP a doença de Goodpasture, poliarterite e granulomatose de Wegener.

► Patogenia

A síndrome nefrítica caracteriza-se por um processo inflamatório. O grau de inflamação glomerular determina, em parte, a gravidade da disfunção renal e as manifestações clínicas associadas. Muitas das glomerulopatias apresentam distúrbios imunológicos subjacentes. Existem dois mecanismos básicos de lesão glomerular mediada por anticorpos. O primeiro deles envolve

anticorpos que se ligam a um componente estrutural ou outro material implantado nos glomérulos. Por exemplo, pode haver a formação de anticorpos circulantes dirigidos contra a membrana basal glomerular (MBG), como na doença de Goodpasture. O segundo mecanismo envolve a formação de complexos antígeno — anticorpo circulantes que escapam do sistema reticuloendotelial e, a seguir, se depositam nos glomérulos. São exemplos os complexos DNA — nucleossomo no LES e crioglobulinas na GNMP relacionada com a hepatite C.

Outras doenças, como a glomerulonefrite pós-estreptocócica, envolvem o depósito de um antígeno nos glomérulos com a subsequente ativação do complemento. Este processo pode resultar em lesão tecidual direta ou levar a uma reação inflamatória com a proliferação das células glomerulares intrínsecas, como as células mesangiais, endoteliais e epiteliais. Nos casos graves, podem ocorrer a obliteração do lúmen capilar glomerular, e a ruptura do glomérulo no espaço de Bowman com a consequente formação de crescentes.

► Prevenção

Ainda não se sabe como prevenir doenças renais intrínsecas ou doenças sistêmicas que provocam a síndrome nefrítica, como a nefropatia por IgA ou o LES. Por conseguinte, o foco, nesta área, está direcionado ao reconhecimento precoce com diagnóstico e tratamento imediatos, de modo a prevenir a perda irreversível da função renal.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A síndrome nefrítica pode manifestar-se na forma de edema, oligúria ou sintomas urêmicos. Muitos pacientes apresentam hipertensão, que pode ser mesmo maligna em alguns casos. Outros achados no exame físico dependem do distúrbio subjacente. Por exemplo, podem-se observar exantema malar e úlceras orais no LES, e ocorre púrpura palpável na púrpura de Henoch-Schönlein e na crioglobulinemia.

B. Achados laboratoriais

1. Exame de urina — Os pacientes podem apresentar hematúria macroscópica, frequentemente descrita como urina da cor de chá ou de refrigerante de cola. Com frequência, o exame microscópico revela eritrócitos, classicamente dismórficos ou deformados em consequência dos estresses osmótico e químico que sofrem quando passam pelo néfron. Os eritrócitos urinários com vesículas ou projeções “semelhantes a bolhas” da membrana (acantócitos) fornecem uma forte evidência de causa glomerular para a hematúria. Além disso, podem ser observados cilindros hemáticos. A excreção urinária de proteína varia amplamente nas síndromes nefríticas, porém geralmente é inferior a 3 g de proteína por dia. A proteinúria pode ser quantificada mediante coleta de urina de 24 h ou ser estimada com base em uma única amostra de urina.

2. Bioquímica do soro — Deve-se obter um perfil bioquímico para avaliar o estado eletrolítico e estimar a TFG, a fim de documentar o grau de disfunção renal. Com frequência, o hemograma completo revela anemia e, possivelmente, trombocitopenia ou leucopenia, conforme observado no LES. Outros exames úteis dependem da anamnese e exame físico, podendo incluir hemoculturas se houver febre ou sopro cardíaco, títulos de antiestreptolisina O (ASO) na faringite ou pesquisa para hepatite e crioglobulinas se for obtida história de uso de drogas intravenosas ou se houver hepatomegalia. São outros testes úteis os níveis de complemento, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), antiMBG e marcadores de doença por imunocomplexos, como FAN e antiDNA. É importante assinalar que até 10% dos pacientes com proteinúria maciça podem ter achados sorológicos negativos na apresentação devido à perda dos anticorpos na urina ou depósito tecidual.

C. Exames de imagem

A radiografia de tórax pode revelar edema pulmonar ou achados sugestivos de granulomatose de Wegener ou doença de Goodpasture. O ecocardiograma pode identificar derrame pericárdico ou endocardite. A ultrassonografia renal é frequentemente realizada na TFG diminuída, a fim de avaliar o tamanho dos rins. Um rim com tamanho < 9 cm pode sugerir fibrose renal extensa com baixa probabilidade de reversibilidade.

D. Exames especiais

Com frequência, a biópsia renal é realizada para o estabelecimento do diagnóstico definitivo, mostrando-se útil para diferenciar as causas primárias das secundárias de doença renal bem como os subtipos no LES. A biópsia renal possibilita o estabelecimento de um diagnóstico rápido nos casos de GNR, em que o diagnóstico e tratamento imediatos são essenciais para preservar a função renal; também pode fornecer informações sobre o nível de inflamação, a extensão da fibrose e o prognóstico global.

▶ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das síndromes nefríticas requer a diferenciação entre a doença renal primária e a que ocorre em consequência de processo mórbido sistêmico. Abordagem clínica útil pode ser baseada nos resultados dos níveis séricos de complemento, sorologias e achados de imunofluorescência na biópsia renal.

▶ Complicações

A síndrome nefrítica pode levar à retenção hídrica com consequentes edema e NHT. Ocorre também insuficiência renal, podendo exigir terapia renal substitutiva tanto a curto quanto a longo prazos. Pode-se verificar anemia em consequência de resistência à eritropoietina ou menor produção.

▶ Tratamento

A. Doenças renal ou sistêmica subjacentes

1. Agentes imunossupressores — Para as doenças renais primárias, como a nefropatia por IgA, o tratamento frequentemente consiste em corticosteroides. O óleo de peixe, em doses de 6 a 12 g/dia, tem sido usado para prevenir ou retardar a velocidade de perda da função renal.

2. Agentes citotóxicos — Certas doenças, como a doença de Goodpasture, granulomatose de Wegener e subtipos específicos de LES, podem exigir tratamento com agentes citotóxicos, como a ciclofosfamida, micofenolato de mofetila e azatioprina.

3. Plasmaférese — É usada para remover autoanticorpos patogênicos circulantes observados em certas doenças, como a doença de Goodpasture e, ocasionalmente, glomerulonefrite crescência pauci-imune bem como GNMP relacionada com crioglobulinas.

4. Outras — O tratamento bem-sucedido de certas infecções, como a hepatite B com lamivudina, hepatite C com interferon α e ribavirina, ou HIV com terapia antirretroviral intensamente ativa, pode levar a substancial melhora da disfunção renal. Por outro lado, o tratamento da glomerulonefrite pós-estreptocócica é apenas de suporte, visto que o uso de agentes antimicrobianos não previne nem atenua a sua evolução. Entretanto, estes agentes devem ser administrados a fim de impedir a disseminação dos micro-organismos para outros hospedeiros suscetíveis.

B. Complicações da síndrome nefrítica

1. Edema — Pode ocorrer restrição de sal e água em associação a diuréticos.

2. NHT — O tratamento anti-hipertensivo é habitualmente efetuado com IECA e BRA, visto que esses fármacos têm benefícios adicionais contra a proteinúria, através da redução da pressão hidrostática capilar intraglomerular.

3. Insuficiência renal — Se a insuficiência renal for grave ou progressiva, a terapia renal substitutiva será frequentemente necessária.

▶ Prognóstico

O prognóstico da síndrome nefrítica depende da etiologia subjacente da doença. Nos casos de glomerulonefrite pós-estreptocócica, o prognóstico é excelente, ocorrendo a recuperação espontânea da função renal em 70 a 85% dos adultos. Todavia, em doenças como a GNMP, o prognóstico geralmente é

desfavorável. As remissões espontâneas são raras, e pelo menos 50% dos pacientes com proteinúria > 10 g/dia desenvolvem DTR em 7 anos após o estabelecimento do diagnóstico. Outras doenças, como a granulomatose de Wegener e doença de Goodpasture, podem ser fatais se não forem tratadas. Entretanto, quando se institui um tratamento com esteroides e agentes citotóxicos, pode-se obter uma excelente recuperação.

Crew RJ *et al.*: Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. Clin Nephrol 2004;62:245.

Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. Semin Nephrol 2004;24:225.

el-Agroudy AE *et al.*: Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients. Am J Nephrol 2003;23:300.

Doença por lesão mínima

Elaine S. Kamil, MD

24

Doença por lesão mínima (DLM) é um termo empregado para descrever os achados patológicos em um grupo de pacientes que apresentam proteinúria maciça, levando tipicamente à síndrome nefrótica. Na biópsia renal, os achados incluem glomérulos aparentemente normais à microscopia óptica, imunofluorescência negativa e fusão difusa dos pedicelos dos podócitos na microscopia eletrônica. A DLM pode ser, em certas ocasiões, secundária a outra condição, como linfoma, representando, na maioria dos casos, uma das doenças renais idiopáticas. Como a DLM é o principal diagnóstico em crianças que apresentam síndrome nefrótica, a maioria das crianças não é submetida à biópsia renal, porém recebe tratamento empírico. Das crianças com DLM, 70% têm o início da doença antes dos 5 anos, e 20 a 30% dos adolescentes que apresentam síndrome nefrótica têm DLM. Não obstante, a DLM constitui o terceiro achado mais comum em adultos com síndrome nefrótica depois da nefropatia membranosa e glomerulosclerose segmentar focal. O paciente típico com DLM responde ao tratamento, porém sofre recidivas recorrentes.



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Proteinúria maciça que tipicamente leva à síndrome nefrótica.
- ▶ Biópsia renal com alterações mínimas à microscopia óptica, microscopia de imunofluorescência negativa e fusão dos pedicelos dos podócitos na microscopia eletrônica (Fig. 24.1).
- ▶ Em geral, não se conhece a etiologia, embora a DLM secundária possa estar associada a doença neoplásica, reações tóxicas ou alérgicas a fármacos, infecções, distúrbios autoimunes e outros distúrbios.

▶ Considerações gerais

A DLM constitui a causa mais comum da síndrome nefrótica em crianças e a terceira causa mais comum da síndrome nefrótica em adultos. Nas crianças, a incidência da síndrome nefrótica é de 2 a 7 casos por 100.000 crianças, e a sua prevalência de quase

16 casos por 100.000. Embora a maioria dos pacientes com DLM responda ao tratamento e tenha um prognóstico a longo prazo satisfatório, corre o risco de desenvolver complicações graves, como infecção e trombose, correndo também risco de complicações em decorrência do tratamento. O tratamento do paciente com DLM resistente a ou que depende da terapia com corticosteroides continua sendo um desafio apesar da disponibilidade de várias opções terapêuticas.

▶ Patogenia

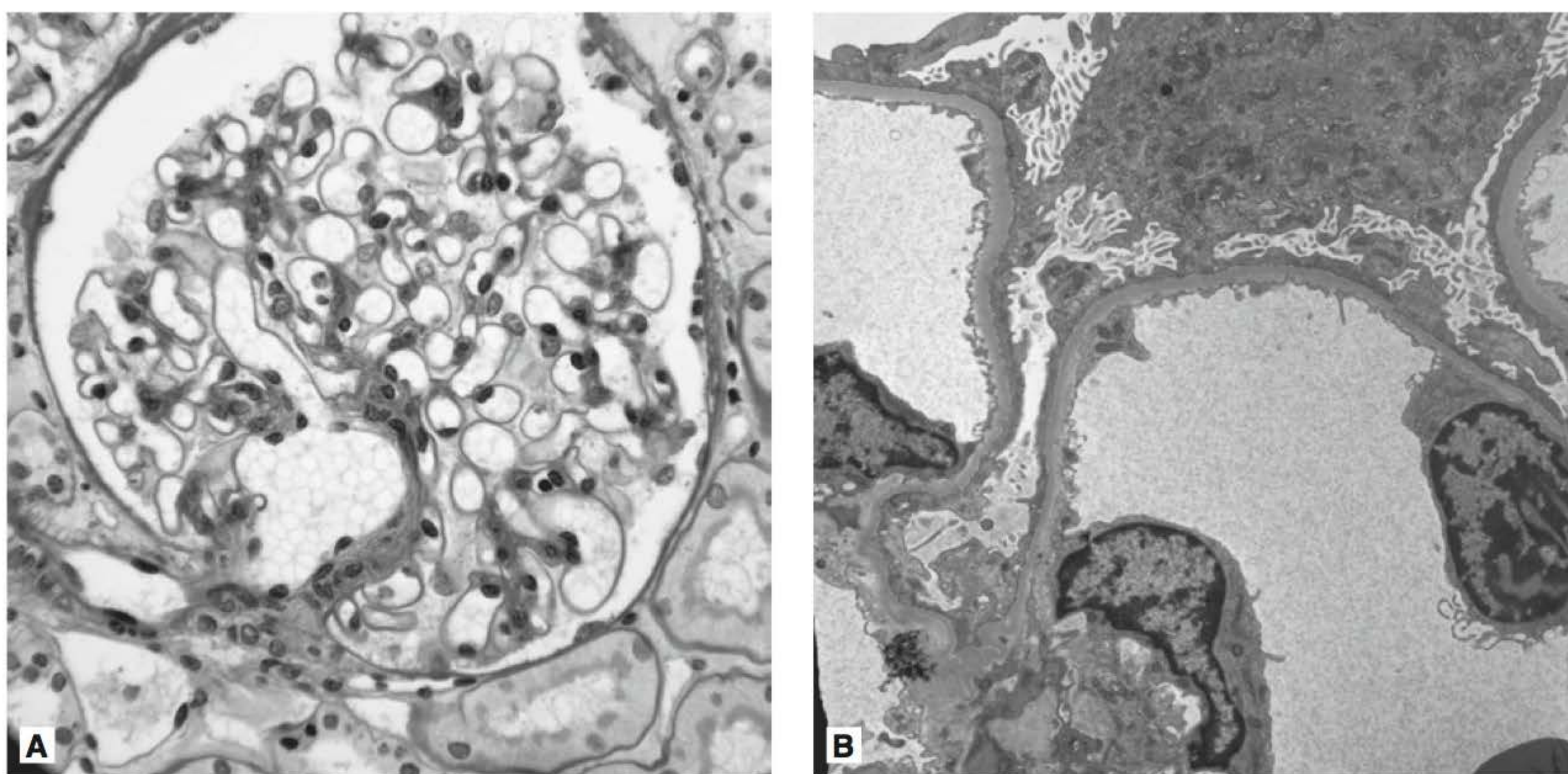
Postulada pela primeira vez por Shaloub na década de 1970, a patogenia da DLM é associada a um fator circulante capaz de induzir à proteinúria. Presumivelmente, o fator circulante é secretado por células linfóides, atuando como fator de permeabilidade vascular ou afetando diretamente a função dos podócitos. A indução de remissão com agentes imunossupressores reforça ainda mais o argumento de que o fator circulante é secretado por células imunes, cuja função é inibida pelos referidos fármacos. Além disso, os pacientes que desenvolvem doença renal terminal em consequência de DLM* ou glomerulosclerose segmentar focal (GESF) correm risco de doença recorrente, que surge rapidamente após o transplante. Até o momento, os fatores-candidatos mais promissores incluem a hemopexina, interleucina (IL)-4, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fatores de permeabilidade não-Ig de baixo peso molecular (< 100 kDa) e heparanase. O isolamento e identificação dos fatores circulantes patogênicos continuam sendo um “Santo Graal” na pesquisa da síndrome nefrótica.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os sintomas da DLM estão relacionados com a síndrome nefrótica, incluindo edema periférico, desconforto abdominal em consequência de ascite, ocorrência ocasional de diarreia devido

* N.R.T.: possivelmente, pacientes com GESF erroneamente classificados como DLM.



▲ **Fig. 24.1** **A:** microscopia óptica (coloração PAS) que mostra um glomérulo de aspecto totalmente normal. **B:** a microscopia eletrônica é normal, exceto pelo apagamento característico do pedicelo. (Fotomicrografias por cortesia de Arthur Cohen, MD.)

ao edema da parede intestinal e, nos casos extremos, dor por edema escrotal e dispneia por derrames pleurais. Os pacientes podem apresentar oligúria, que raramente leva à insuficiência renal aguda devido à hipoperfusão renal. Devido a um aumento da suscetibilidade a infecções, especialmente por bactérias encapsuladas, os pacientes podem exibir sinais de peritonite ou choque séptico. Além disso, correm maior risco de fenômenos tromboembólicos, que podem ocorrer com sinais de trombose venosa profunda, dor lombar e hematúria devidas à trombose venosa renal (rara) ou catástrofe do sistema nervoso central em decorrência de trombose do seio sagital (também rara). Um paciente ocasional só apresenta edema mínimo.

B. Achados laboratoriais

O exame de urina em pacientes com DLM revela proteinúria positiva (3+ a 4+) na tira reagente; cerca de 15% dos pacientes com DLM também apresentam hematúria microscópica. A razão proteína-creatinina urinária (em miligramas/miligramas) é $\geq 3,5$, podendo ser obtida em amostra de urina isolada, aliviando a necessidade de coleta de urina de 24 h. Em consequência da proteinúria maciça, o paciente desenvolve hipoalbuminemia. A magnitude da proteinúria na DLM tende a ser muito maior que a observada em outras doenças glomerulares, levando a uma hipoalbuminemia mais profunda. A hipogamaglobulinemia também pode ser observada em consequência das perdas urinárias de IgG ou devido ao comprometimento na produção e/ou catabolismo da imunoglobulina G (IgG) na DLM. As crianças com DLM que apresentam baixos níveis de IgG também exibem níveis elevados de IgM, alterações nas γ -globulinas que podem persistir durante os períodos de remissão.

Tipicamente, a função renal se mostra normal, embora possa haver um ligeiro aumento da creatinina em consequência da contração do volume intravascular. Nos casos graves, a hemoglobina e o hematócrito também ficam elevados em consequência da contração de volume, e as contagens de plaquetas também podem se encontrar elevadas. Os níveis séricos de colesterol e triglicerídios tornam-se elevados e se normalizam lentamente após a indução de remissão. É apropriado obter o nível de C3 do complemento e efetuar uma pesquisa para anticorpos antinucleares, a fim de excluir as outras causas da síndrome nefrótica; tais resultados se mostram normais na DLM.

C. Exames de imagem

A ultrassonografia renal não é necessariamente indicada na síndrome nefrótica, porém os pacientes com DLM tendem a apresentar rins de maior tamanho no ultrassom, juntamente com líquido ascítico. A radiografia de tórax apresenta-se normal ou pode revelar derrames pleurais.

D. Exames especiais

Nos adultos com síndrome nefrótica, o diagnóstico de DLM é estabelecido após uma biópsia renal percutânea habitualmente realizada sob orientação por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC). Como a grande maioria das crianças pequenas com síndrome nefrótica apresenta DLM, não são submetidas à biópsia na apresentação, a não ser que tenham características sugerindo um diagnóstico diferente de DLM, como idade < 1 ano, história familiar positiva de síndrome nefrótica, doença extrarrenal (p. ex., artrite, exantema, anemia), sintomas

Quadro 24.1 Causas secundárias selecionadas da doença por lesão mínima

Neoplasia: doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia, timoma, carcinoma de células renais, mesotelioma, carcinomas broncogênico, de cólon e pancreático, câncer urotelial, carcinoma de próstata e oncocitoma renal
Fármacos: ouro, antimicrobianos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), trimetadiona, parametadiona, lítio, interferona (α , γ), metimazol, tamoxifeno, enalapril, penicilamina, probenecida e vacinas
Infecções: sífilis, vírus da imunodeficiência humana, micoplasma, erliquiose, equinococose e esquistossomose
Atopia: pólen, leite de vaca, poeira doméstica, carne de porco, picada de abelha e carvalho venenoso/hera venenosa
Superposta a outra doença renal: nefropatia por IgA, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito (tipo 1), doenças renais policísticas autossômicas dominante e recessiva, bem como nefropatia associada ao HIV
Outras: colangite esclerosante, inflamação mesentérica esclerosante, exercício vigoroso, doença por descompressão aguda, sarcoidose, doença de Graves, tireoidite, vasculite, lipodistrofia parcial, miastenia <i>gravis</i> , estenose da artéria renal, bis-albuminemia, síndrome de Guillain-Barré e dermatite herpetiforme

Adaptado, com autorização, de Glasscock R: Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl. 6):vi52.

devido à expansão do volume intravascular, insuficiência renal ou sedimento urinário ativo. Entretanto, as crianças deverão ser submetidas à biópsia renal se tiverem uma evolução dependente de esteroides ou com resistência a esses fármacos. É importante que o tecido obtido por biópsia seja examinado por imunofluorescência e microscopia eletrônica, além da microscopia óptica. IgM mesangial na amostra de biópsia pode indicar uma evolução mais resistente ao tratamento.

Nos adultos com DLM, deve-se considerar uma pesquisa de doenças que levam à DLM secundária (Quadro 24.1).

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de um paciente com síndrome nefrótica e hematúria mínima na ausência de hematúria inclui DLM, GESF e nefropatia membranosa, lesões diferenciadas na biópsia renal, embora a GESF em seu estágio inicial possa se assemelhar à DLM, visto que apenas alguns dos glomérulos exibem segmentos de esclerose, e as lesões escleróticas, que tendem a aparecer inicialmente nos glomérulos corticomedulares profundos, podem ser perdidas em uma biópsia superficial.

► Complicações

As complicações da DLM são observadas na síndrome nefrótica, como infecção, fenômeno tromboembólico e doença cardiovascular, além dos efeitos colaterais potenciais do tratamento. A maior suscetibilidade às infecções, especialmente as causadas por micro-organismos encapsulados, é multifatorial. Os pacientes com DLM apresentam uma opsonização deficiente das bactérias

em consequência dos baixos níveis de fator B e I; além disso, exibem níveis baixos de IgE total e deficiência das subclasses da IgG. O tratamento com agentes imunossupressores aumenta a suscetibilidade às infecções, o que pode constituir uma ameaça à vida. As infecções mais comuns consistem em peritonite primária (particularmente pneumocócica), celulite e pneumonia. Os pacientes com síndrome nefrótica devem receber vacina pneumocócica, de preferência durante a remissão e quando não estão recebendo medicamentos imunossupressores. A vacinação contra a varicela deve ser verificada em todos os pacientes com DLM, com administração imediata de imunoglobulina antivaricela-zoster a pacientes não vacinados após exposição a um caso ativo de varicela. O tratamento com aciclovir pode salvar a vida do paciente com DLM tratado com agentes imunossupressores que adquire varicela. A vacina contra a varicela, administrada durante a remissão, enquanto o paciente não está recebendo tratamento com esteroides, parece segura e eficaz em crianças com DLM. Os pacientes com DLM também devem receber vacina contra a gripe anualmente.

As crianças com DLM parecem correr menor risco de eventos trombóticos do que os adultos com DLM, porém ainda podem sofrer trombose potencialmente fatal, como trombose do seio sagital, trombose da artéria pulmonar ou trombose da veia cava inferior, ao passo que os adultos com síndrome nefrótica tendem mais à trombose venosa profunda ou trombose da veia renal. O estado de hipercoagulabilidade observado na síndrome nefrótica é devido a vários fatores, como a maior síntese dos fatores da coagulação (fibrinogênio, II, V, VII, IX, X e XIII), perda urinária de anticoagulantes (antitrombina III), anormalidades das plaquetas (trombocitose e aumento da agregação), hiperviscosidade e hiperlipidemia.

A maioria dos pacientes com DLM apresenta períodos de remissão, durante os quais o perfil de lipídios finalmente retorna a seus valores normais. Entretanto, os adultos com síndrome nefrótica exibem maior incidência de coronariopatia, e as crianças com DLM resistente ao tratamento ou com dependência de esteroides podem correr maior risco de complicações cardiovasculares. Sem dúvida, o tratamento com corticosteroides e a hipertensão contribuem para o risco cardiovascular.

Outras complicações são o risco de insuficiência renal aguda secundária à hipoperfusão renal durante a recidiva, anemia ferropriva em consequência da perda de proteínas de ligação do ferro durante a recidiva, e deficiência de vitamina D, também causada pela perda de proteínas de ligação da vitamina D durante a recidiva.

► Tratamento

Os corticosteroides constituem o tratamento de primeira linha na DLM. As crianças com DLM exibem alta tendência a apresentar uma remissão completa e rápida (75% encontram-se em remissão em 2 semanas) mediante tratamento com esteroides (> 95%), e os adultos parecem menos responsivos. Vários estudos conduzidos em crianças demonstraram que a terapia de indução prolongada com corticosteroides leva a menor incidência de recidivas frequentes, sendo a terapia em dose única por dia tão eficaz quanto a terapia em doses fracionadas. Recente estudo clínico controlado e randomizado de dois esquemas de esteroides em crianças comparou o protocolo do Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische

Nephrologie, que consiste em 6 semanas de 60 mg/m²/dia de prednisona, seguidas de 40 mg/m² em dias alternados, durante 6 semanas, com um segundo esquema de 60 mg/m²/dia durante 4 semanas, seguido de 60 mg/m² em dias alternados durante 4 semanas, com redução gradativa de 10 mg/m² a cada 4 semanas, por um período adicional de 20 semanas. Ambos os esquemas foram igualmente eficazes na indução de remissões, porém as crianças com menos de 4 anos no grupo tratado com redução gradual mais prolongada tiveram menor incidência de recidivas frequentes em comparação com as crianças de menos idade tratadas com o ciclo de 12 semanas de terapia.

Os adultos com DLM necessitam de um ciclo mais prolongado de esteroides para obter uma completa remissão. Um estudo conduzido no Japão mostrou que apenas 45% dos adultos com mais de 50 anos tiveram remissão depois de 4 semanas de tratamento, e muitos necessitaram de > 8 semanas de tratamento para obter uma remissão. Todavia, os adultos tendem menos do que as crianças a sofrer recidivas após uma remissão induzida por esteroides.

A maioria das crianças que respondem aos esteroides e alguns adultos com DLM sofrem recidivas, que ocorrem após uma infecção; todavia, continuam respondendo ao tratamento com esteroides. As recidivas são tratadas com ciclos mais curtos de prednisona; o tratamento prolongado de uma recidiva não influencia a frequência subsequente de recidivas. Entretanto, a maioria desses pacientes com recidivas frequentes desenvolve efeitos colaterais induzidos pelos esteroides, como hipertensão, aparência cushingoide, comportamento hiperativo (nas crianças de menos idade) e crescimento deficiente. Alguns pacientes respondem de modo satisfatório a ciclo prolongado de terapia com baixas doses de prednisona em dias alternados.

Outras terapias devem ser consideradas para os pacientes com DLM que apresentam recidivas frequentes e toxicidade dos esteroides. Foi constatado que um ciclo de tratamento com agentes alquilantes, como ciclofosfamida ou clorambucila, resulta em remissão prolongada em crianças que sofrem recidivas frequentes. A ciclofosfamida (2 mg/kg) durante 12 semanas é mais comumente usada, podendo induzir a remissões de vários anos de duração. Os pacientes devem ser monitorados quanto à toxicidade para a medula óssea com hemogramas completos realizados semanalmente e tratamento imediato com imunoglobulina antivaricela-zoster caso não tenham sido vacinados contra a varicela e tenham toxicidade medular. Ciclos de mais de 12 semanas podem resultar em toxicidade gonadal. Na prática, muitos pacientes começam o tratamento com ciclofosfamida enquanto recebem esteroides em dias alternados, reduzidos gradativamente, no decorrer de um período de 3 a 6 meses. Se o paciente exibir uma evolução frequentemente recidivante após receber um ciclo de ciclofosfamida, poderão ser tentados a terapia com esteroides em dias alternados, levamisol (não disponível nos EUA) ou um ciclo de ciclosporina. Foi constatado que o levamisol reduz a incidência de recidivas em crianças que sofrem recidivas frequentes, mas não nas que apresentam dependência de esteroides. Se o paciente ainda não foi submetido à biópsia renal, a maioria dos nefrologistas pediátricos realiza uma biópsia antes de administrar ciclosporina. Foi demonstrado que a ciclosporina é útil no tratamento do paciente com DLM com recidivas frequentes, dependente de esteroides e provavelmente

até mesmo resistente aos esteroides. Em virtude de seu perfil de toxicidade, a ciclosporina só deve ser prescrita por médicos com experiência no seu uso. Os efeitos colaterais do tratamento consistem em hirsutismo, hiperplasia gengival, hipertensão, hipomagnesemia e nefrotoxicidade. A dose inicial habitual é de 5 a 6 mg/kg/dia em 2 doses fracionadas, com rigorosa monitoração dos níveis de ciclosporina (níveis de vale-alvo de 50 a 125 ng/mL), da função renal e dos níveis de magnésio. O ciclo típico de terapia é de 1 a 2 anos, seguido de redução gradativa e lenta. Muitos pacientes sofrem recidiva após a interrupção da ciclosporina; havendo necessidade de terapia contínua, devem-se efetuar biópsias renais para a monitoração da nefrotoxicidade. Muitos pacientes também necessitam de tratamento com esteroides em dias alternados, em associação à ciclosporina. O tacrolimo, também um inibidor da calcineurina, demonstrou igualmente ser promissor no tratamento dos pacientes com síndrome nefrótica resistente à terapia com esteroides. Relatos recentes sugeriram que o micofenolato mofetila (MMF), um inibidor da síntese das purinas, pode ser útil no tratamento das crianças com síndrome nefrótica dependente de esteroides.

A maioria dos pacientes com resistência aos esteroides tende a apresentar GESF. Os pacientes com DLM secundária podem ter uma remissão após o tratamento bem-sucedido da doença que induz à DLM. A inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueio dos receptores de angiotensina constituem adjuvantes úteis para os pacientes com resistência aos esteroides mesmo na ausência de hipertensão. Todos os pacientes com DLM devem seguir uma dieta sem adição de sal durante os períodos de recidiva. As crianças com anasarca pronunciada, derrame pleural ou sinais de hipoperfusão renal associada à sepse devem beneficiar-se do uso cauteloso de albumina intravenosa (25%) — 1 g/kg administrado durante 2 h, seguido de uma dose de 1 mg/kg de furosemida. A infusão de albumina pode ser repetida em intervalos de até 12 h para obter uma diurese sustentada. Todavia, o débito urinário do paciente deve ser rigorosamente monitorado. Um paciente que apresenta necrose tubular aguda como complicação de hipoperfusão pode não responder às infusões de albumina e furosemida, por conseguinte corre risco de edema pulmonar. A γ -globulina intravenosa (IgIV) pode ser agudamente útil no paciente nefrótico com hipogamaglobulinemia que apresenta sepse, ou 1 vez por mês no paciente cronicamente nefrótico, a fim de reduzir as infecções sinusais ou bacteriemia.

► Prognóstico

O desfecho na DLM depende, em grande parte, da resposta do paciente à terapia com esteroides. Nas crianças, a rápida remissão em 7 a 9 dias de tratamento, ausência de hematúria microscópica e idade superior a 4 anos na apresentação indicam um menor número de recidivas. Em 10 anos após o estabelecimento do diagnóstico, apenas 16% das crianças continuam sofrendo recidivas. Muitas crianças “superarão” a sua doença em torno da ou durante a puberdade, embora algumas continuem apresentando recidivas na vida adulta. Nos períodos de recidiva, os pacientes continuam vulneráveis a infecções e eventos trombóticos potencialmente fatais. O risco cardiovascular a longo prazo em crianças com DLM submetidas a longos períodos de terapia com esteroides bem como períodos de hiperlipidemia e

hipertensão é, em grande parte, desconhecido. Os adultos com DLM podem correr maior risco de doença arterial coronária. Os pacientes com DLM que se tornam posteriormente resistentes aos esteroides durante a sua evolução tendem a apresentar GESF com seu elevado risco de doença renal terminal.

Alpay H *et al.*: Varicella vaccination in children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:181. [PMID: 11956856]

Bagga A *et al.*: Mycophenolate mofetil and prednisone in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1114. [PMID: 14655181]

Brenchley PEC: Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal, segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi21. [PMID: 12953037]

Eddy AA *et al.*: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629. [PMID: 12944064]

Filler G: Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi75. [PMID: 12953047]

Glasscock RJ: Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi52. [PMID: 12953043]

Hiraoka M *et al.*: West Japan Cooperative Study Group of Kidney Disease in Children: a randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in childhood. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1155. [PMID: 12776266]

Howie AJ: Pathology of minimal change nephropathy and segmental sclerosing glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi33. [PMID: 12953040]

Iijima K *et al.*: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61:1801. [PMID: 11967030]

Loeffler K *et al.*: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281. [PMID 14758528]

Mathieson PW: Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:vi26. [PMID: 12953038]

Tse KC *et al.*: Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1316. [PMID: 12808168]

Glomeruloesclerose segmentar e focal

Debbie S. Gipson, MD, MSPH, e Howard Trachtman, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) pode ser primária ou secundária.
- ▶ O diagnóstico requer a presença da lesão histopatológica característica.
- ▶ As anormalidades genéticas nas proteínas dos podócitos podem responder por 25% dos casos de GESF primária.
- ▶ A queixa de apresentação consiste habitualmente em proteinúria ou síndrome nefrótica.
- ▶ Quase 50% dos casos evoluem para a doença renal terminal (DRT) no decorrer de 5 a 10 anos, e a doença sofre recidiva em 30% dos pacientes submetidos a transplante renal.
- ▶ A ausência de resposta ao tratamento com corticosteroides constitui um sinal prognóstico sombrio, não existindo tratamento comprovado para esses pacientes.

▶ Considerações gerais

A. Epidemiologia

A GESF é uma glomerulopatia importante em virtude de seu elevado risco de evolução para a DRT. Não se trata de doença distinta, mas representa um padrão de resposta à lesão que provavelmente se origina no podócito. A GESF acomete todos os grupos étnicos, ocorre em ambos os sexos e é encontrada em todas as regiões geográficas. Dados recentes indicam que a incidência de GESF está aumentando, especialmente em pacientes negros. Esse aumento foi confirmado em revisões de achados de biopsia renal nos EUA e Canadá que demonstram um aumento de 2 a 3 vezes na incidência da GESF no período de 1984 a 2002. Além disso, de acordo com o North American Pediatric Renal Transplant Collaborative Study, a GESF constitui a forma mais frequente de doença renal adquirida exigindo terapia renal substitutiva em pacientes pediátricos. De forma semelhante, trata-se

da causa mais comum da síndrome nefrótica idiopática em adultos, representando importante causa da DRT.

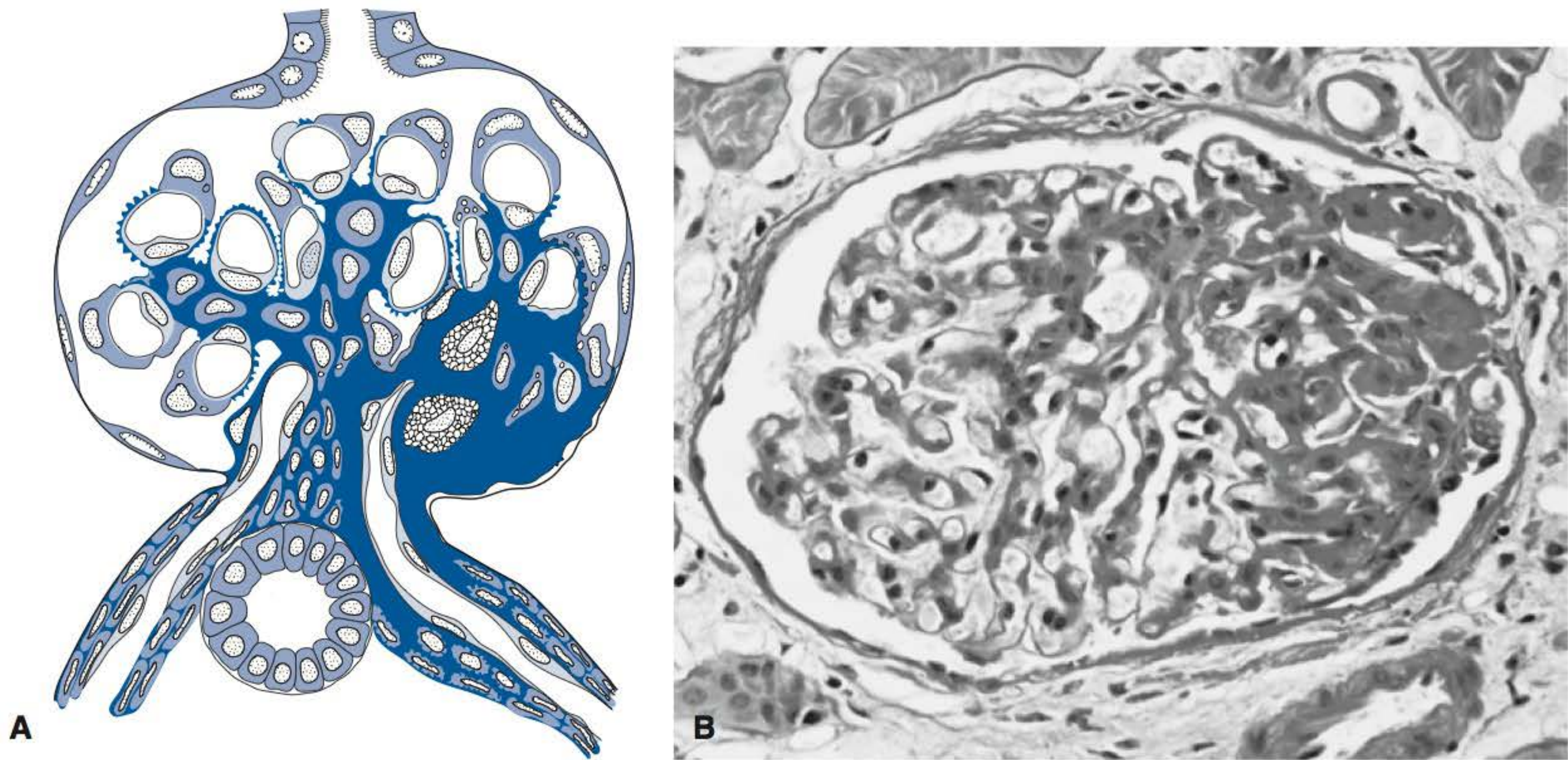
B. Queixas à apresentação

A GESF se apresenta habitualmente como proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica manifesta. Nos pacientes com diagnóstico de proteinúria isolada, a anormalidade é habitualmente detectada em exame de urina de rotina. O quadro clínico em pacientes que apresentam síndrome nefrótica é quase indistinguível daquele da síndrome nefrótica por lesão mínima (LM). Podem-se verificar hematúria, evidências de disfunção tubular, como glicosúria, hipertensão e azotemia leve em 15 a 30% dos pacientes com síndrome nefrótica de início recente, manifestações que podem aumentar a suspeita clínica de GESF. Entretanto, a característica essencial que leva a uma investigação adicional para estabelecer o diagnóstico de GESF consiste na ausência de resposta a um ciclo convencional de corticosteroides. Esse achado clínico é que leva à realização de uma biopsia renal diagnóstica; entretanto, o uso e momento oportuno de realização de tal procedimento podem diferir entre os profissionais que tratam de crianças ou adultos. Embora o prognóstico possa ser melhor em pacientes que apresentam proteinúria na faixa subnefrótica *versus* síndrome nefrótica, essa diferença não foi confirmada em pacientes de todas as idades.

C. Achados patológicos

O diagnóstico de GESF requer a obtenção de evidências histopatológicas de glomeruloesclerose e hialinose segmentares. Com frequência, a lesão manifesta-se nos néfrons justamedulares durante os estágios iniciais da doença, podendo estar associada a cicatrização periglomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial na vizinhança do glomérulo acometido (Fig. 25.1). Em geral, os estudos de imunofluorescência não são sugestivos. A microscopia eletrônica demonstra fusão dos podócitos, ausência de imunodepósitos e esclerose mesangial.

Tendo em vista a evolução clínica amplamente divergente passível de ser observada em pacientes com GESF, procurou-se classificar a GESF em subcategorias histológicas distintas.



▲ **Fig. 25.1** **A:** glomeruloesclerose segmentar e focal com cicatriz segmentar observada entre a localização dos ponteiros de um relógio em 4 e 6 h. (Cortesia de J. C. Jennette, MD.) **B:** glomeruloesclerose humana com cicatrização segmentar localizada entre os ponteiros de um relógio em 12 e 5 h.

Um esquema proposto inclui cinco variantes: peri-hilar, de ponta, celular, colapsante e sem outra especificação. Contudo, são necessários estudos adicionais para determinar se esta categorização fornece informações que possam ser usadas para orientar o tratamento e esclarecer o prognóstico a longo prazo.

► Patogenia

A. Glomeruloesclerose segmentar e focal primária

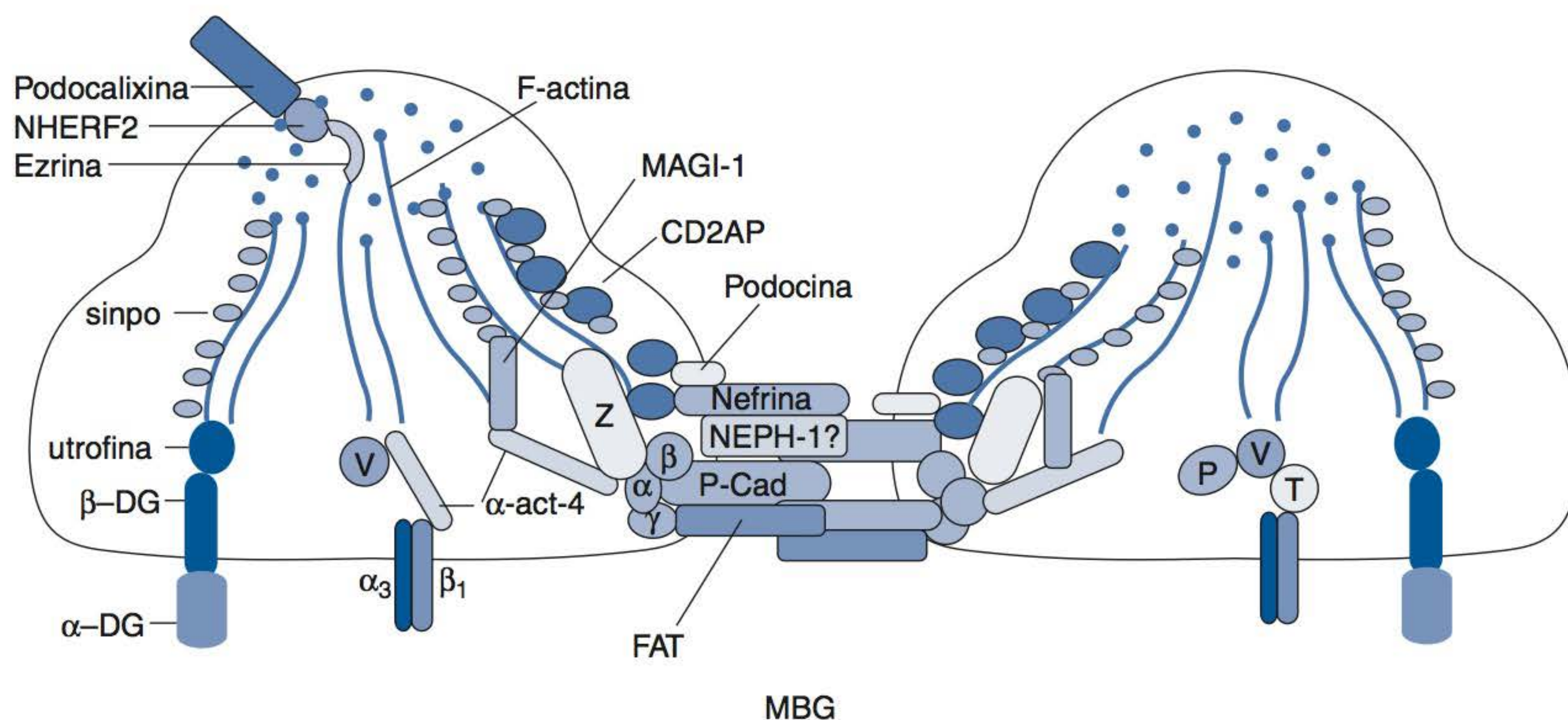
Essa forma foi também denominada GESF idiopática. Com base nas evidências clínicas de uma resposta variável aos agentes imunossupressores, foi sugerido que a GESF primária reflete um distúrbio do sistema imune. Entretanto, diferente da LM, não foi demonstrada anormalidade consistente, com exceção da síntese e liberação alteradas do fator de necrose tumoral (TNF)- α nos leucócitos do sangue periférico. Além disso, vários fatores circulantes, como a hemopexina e moléculas semelhantes às imunoglobulinas, foram isolados do soro de pacientes com GESF. A remoção de tais fatores circulantes através de plasmaférese ou colunas de imunoabsorção foi associada à remissão da doença, e a sua infusão em animais produziu proteinúria glomerular. Pesquisas adicionais sobre a natureza dessas substâncias poderão ajudar a identificar a causa da proteinúria na GESF e definir tratamentos mais adequados.

Achados interessantes, feitos nestes últimos 10 anos, ressaltam o papel central do podócito em manter a seletividade da barreira glomerular. Foram identificadas diversas proteínas componentes da membrana celular ou citoesqueleto de actina do podócito, como a nefrina, α -actinina-4, podocina,

CD2AP, supressor do tumor de Wilms (WT1) e TRPC6 (Fig. 25.2). As mutações nos genes destas proteínas, que ocorrem de acordo com padrões autossômicos dominantes e recessivos, foram associadas à síndrome nefrótica resistente a esteroides e GESF comprovada por biópsia (Quadro 25.1). Séries recentes sugerem que até 25% dos casos familiares e esporádicos de síndrome nefrótica resistente a esteroides na Europa estão relacionados com tais anormalidades genéticas. Além disso, a resposta aos agentes imunossupressores convencionais e o risco de doença recorrente após transplante podem ser acentuadamente mais baixos em pacientes com GESF de base genética. A elucidação de tais questões é fundamental para o planejamento de uma abordagem ideal visando à avaliação e tratamento dos pacientes com GESF.

B. Glomeruloesclerose segmentar e focal secundária

A lesão da GESF representa uma resposta inespecífica à lesão dos podócitos, podendo originar-se de uma variedade de estados patológicos, como infecções por agentes virais, tais como o HIV e parvovírus B19. Vários medicamentos, como o lítio e pamidronato, e drogas ilícitas, como a heroína, têm sido associados à GESF. A redução da massa renal em consequência de ablação cirúrgica (p. ex., cirurgia, traumatismo), nefropatia de refluxo e baixo peso ao nascer podem levar à GESF. Por fim, a GESF secundária pode ocorrer em pacientes com massa renal normal, mas que apresentam obesidade, anemia falciforme ou cardiopatia congênita cianótica (Quadro 25.2). A identificação dessas causas e o tratamento das condições reversíveis levam à regressão das lesões da GESF.



▲ **Fig. 25.2** Arquitetura dos podócitos.

MBG, membrana basal glomerular; sinpo, sinaptopodina; DG, distroglicana; α -act-4, α -actinina-4; P-Cad, P-caderina; P, paxilina; V, vinculina; T, talina. (Reproduzida, com autorização, de Mundel P, Shankland SJ: Podocyte biology and response to injury. J Am Soc Nephrol 2002;13:3005.)

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação da GESF pode ser sutil com poucos ou nenhum sintoma na apresentação, ou ser evidente com os achados típicos da síndrome nefrótica. Os pacientes francamente nefróticos podem exibir edema, ascite e ganho de peso em consequência da retenção de líquido. O edema é tipicamente dependente nos membros inferiores, quando o indivíduo se encontra em posição ereta, e nas áreas periorbitais e pré-sacrais, quando em decúbito. Além disso, pode haver edema da bolsa escrotal e grandes lábios. Observa-se hipertensão em cerca de 60% dos pacientes na apresentação mesmo entre os que não têm edema. A urina recentemente eliminada pode ser espumosa devido aos efeitos da significativa proteinúria.

Quadro 25.1 Mutações genéticas associadas à glomeruloesclerose segmentar e focal

Produto gênico	Gene	Cromossomo	Herança
Podocina	NPHS2	1q25 a 31	AR
α -actinina-4	ACTN4	19q13	AD
CD2AP	CD2AP	6p12	AD
WT-1	WT-1	11p13	AD ou AR
TRPC6	TRPC6	11q21 e 22	AD

AR, autossômica recessiva; AD, autossômica dominante.

B. Achados laboratoriais

1. Urina — Contém 1 a mais de 20 g de proteína em amostra de 24 h. A determinação da proteinúria pode ser efetuada com um simples exame de urina, mas deve ser confirmada com a determinação da proteinúria urinária em uma amostra isolada ou coleta de urina de 24 h para a quantificação da proteína e creatinina. A proteinúria de 1 g/dia/1,73 m² ou razão entre proteína e

Quadro 25.2 Causas secundárias da glomeruloesclerose segmentar e focal

Fármacos e drogas
 Adriamicina
 Heroína
 Interferona- α
 Lítio
 Pamidronato
 Infecções
 HIV
 Nefropatia da malária
 Parvovírus B19
 Vírus SV40
 Esquistossomose
 Neoplasias malignas
 Linfoma de Hodgkin
 Linfoma não Hodgkin
 Perda de néfrons
 Nefropatia de refluxo
 Ablação cirúrgica
 Baixo peso ao nascer

creatinina na urina de 1 ou mais são consideradas sugestivas de lesão glomerular. Ocorre hematúria microscópica em cerca de 20% dos casos, sendo rara a hematúria macroscópica. É comum observar corpúsculos de gordura ovais e cilindros hialinos com proteinúria $> 3 \text{ g/dia}/1,73 \text{ m}^2$.

2. Sangue — A bioquímica do sangue pode revelar os achados típicos de hipoalbuminemia e dislipidemia em pacientes com síndrome nefrótica franca. O nível sérico de albumina pode ser inferior a $1,0 \text{ g/dL}$. Os níveis séricos de colesterol, triglicerídios e lipoproteínas de densidade muito baixa ficam elevados em pacientes com hipoalbuminemia grave. O cálcio total sérico se mostra baixo devido à hipoalbuminemia; entretanto, não se observa uma redução proporcional do cálcio ionizado. O nível sérico de sódio pode se encontrar baixo em consequência da retenção hídrica. Contudo, a pseudo-hiponatremia secundária à hiperlipidemia não representa mais uma preocupação, visto que os analisadores automáticos da bioquímica do soro utilizam atualmente um eletrodo seletivo de íons que detecta a concentração real de sódio. Por ocasião do diagnóstico, os pacientes com GESF podem apresentar níveis séricos elevados de creatinina, representando uma perda da função renal que pode ser aguda ou crônica.

O hematócrito pode estar elevado em pacientes com a contração do volume ou diminuído no paciente com a perda crônica da função renal. As contagens de plaquetas podem se encontrar significativamente elevadas assim como os fatores da coagulação V, VII, VIII, X e o fibrinogênio. A antitrombina III e os fatores XI e XII podem estar diminuídos. Essas alterações nos fatores da coagulação relacionam-se com a gravidade da proteinúria, contribuindo para o risco de trombose no paciente francamente nefrótico.

A avaliação laboratorial de paciente com GESF pode ajudar no diagnóstico de lesão primária ou secundária. As formas secundárias de GESF podem ser identificadas ou confirmadas por exames laboratoriais específicos para a doença primária, como sorologia para a GESF associada ao HIV. Apesar de ser uma etiologia incomum, os parvovírus B19 ou SV40 podem ser confirmados pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

C. Exames de imagem

Os procedimentos radiográficos, como a ultrassonografia ou a tomografia computadorizada renais, podem servir para excluir condições secundárias ou alternativas. Por exemplo, o paciente com nefropatia por refluxo vesicoureteral pode exibir evidências de hidronefrose, hidroureter ou cicatrizes parenquimatosas renais, sugerindo uma anormalidade do trato urinário. Qualquer paciente com glomeruloesclerose avançada, seja devido à GESF ou causa alternativa, pode apresentar rins de tamanho pequeno, com padrão de maior ecogenicidade na ultrassonografia renal.

D. Testes especiais

A determinação dos marcadores genéticos da GESF familiar não está universalmente disponível. Em 2006, o único teste gênico associado à GESF disponível nos EUA, em laboratórios

comerciais, era o NPHS2 (podocina). Os laboratórios de pesquisa dispõem de outros testes de genes-candidatos de modo limitado, e não para uso clínico.

E. Exames especiais

O diagnóstico de GESF baseia-se nos achados, na biópsia renal, de cicatriz glomerular em porções (segmentar) de alguns dos glomérulos (focal). Na verdade, o achado de um único glomérulo com cicatriz segmentar pode ser adequado para estabelecer o diagnóstico. A coloração na imunofluorescência é mínima, e a microscopia eletrônica mostra apenas a fusão dos podócitos. O padrão das lesões cicatriciais tem sido usado para classificar a GESF em cinco subtipos. Utilizando a classificação tradicional ou o esquema mais recente de classificação, o padrão de GESF colapsante, com colapso dos capilares glomerulares e hiperplasia das células epiteliais viscerais, tem sido associado ao prognóstico mais sombrio em pacientes com GESF primária. A GESF colapsante também é associada à infecção pelo HIV. Todos os pacientes com GESF devem ser avaliados para o HIV, visto que o tratamento difere de acordo com a etiologia. A lesão de ponta na GESF é considerada o subtipo com maior tendência a responder à terapia com corticosteroides, apresentando redução ou normalização da excreção urinária de proteína e sobrevida renal a longo prazo.

► Diagnóstico diferencial

A diferenciação entre a GESF primária e a secundária possui implicações terapêuticas e prognósticas importantes. A GESF primária é definida por confirmação da patologia renal na biópsia; a história clínica, sorologia e exames de imagem confirmam a ausência de causa alternativa.

Certas entidades mórvidas, como a síndrome de Alport ou nefropatia pela imunoglobulina A (IgA), podem estar associadas ao achado de glomeruloesclerose focal na biópsia renal; entretanto, achados adicionais de anormalidades da membrana basal glomerular na microscopia eletrônica em pacientes com síndrome de Alport ou a positividade para a IgA na microscopia de imunofluorescência identificam a entidade patológica primária.

Apesar da existência de controvérsias, a nefropatia por C1q é considerada uma entidade patológica distinta em que os pacientes podem apresentar proteinúria na faixa nefrótica, nefrite com cilindros celulares e proteinúria, ou hematúria como achado isolado. Embora o tecido renal de pacientes com nefropatia por C1q possa não exibir uma lesão esclerosante focal, os com lesão da GESF também apresentam uma positividade dominante de C1q na microscopia de imunofluorescência, assegurando o diagnóstico distinto desta lesão secundária. Outros pesquisadores não distinguem a GESF primária com base na presença ou ausência de depósitos de C1q. São necessários estudos adicionais para elucidar tal questão.

A glomerulopatia relacionada com a obesidade é uma entidade que causa glomerulomegalia além de lesões escleróticas focais. Os pacientes com glomerulopatia relacionada com a obesidade tendem a apresentar um índice de massa corporal sem edema de 40 kg/m^2 ou mais. Esses pacientes podem apresentar

resolução da proteinúria com perda de peso significativa e, mesmo sem programas de perda de peso efetiva, tendem a ter um prognóstico a longo prazo mais satisfatório em comparação com os que apresentam lesão da GESF primária. Não se justifica o uso de terapia imunossupressora nessa lesão induzida pela obesidade.

► Complicações

A. Infecção

A síndrome nefrótica da GESF pode ser complicada por infecções bacterianas, causando peritonite bacteriana espontânea, sepse e celulite. Tipicamente, os episódios de peritonite manifestam-se na forma de dor abdominal, hipersensibilidade de rebote, atitude de defesa e anorexia com ou sem febre. O diagnóstico pode ser confirmado pela realização de paracentese, que demonstra leucocitose do líquido peritoneal com predomínio de neutrófilos e cultura positiva do líquido peritoneal. As causas mais comuns da peritonite em pacientes com síndrome nefrótica consistem em *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e uma variedade de bastonetes Gram-negativos. A exclusão de patologia abdominal alternativa é crítica, visto que um apêndice roto, por exemplo, também pode manifestar-se com dor abdominal, hipersensibilidade de rebote e defesa.

B. Trombose

Ocorrem trombose venosa e arterial bem como tromboembolia em < 2% dos pacientes com proteinúria significativa. Acredita-se que o maior risco de formação de trombos seja secundário à perda urinária de fatores responsáveis pela inibição da coagulação, como antitrombina III, além das proteínas S e C. A maior ativação das plaquetas e a redução da fibrinólise mediada pela plasmina também podem desempenhar um papel. Outros fatores de risco podem estar relacionados com menor mobilidade do paciente com edema pronunciado.

C. Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda pode estar presente por ocasião do diagnóstico ou durante episódios de grave contração de volume. A restauração do volume circulante constitui o tratamento de escolha nesses casos. A insuficiência renal crônica pode ocorrer por ocasião do diagnóstico da GESF. A biópsia renal pode ajudar na determinação da probabilidade de recuperação da função renal com base na gravidade da fibrose glomerular e tubulointersticial.

► Tratamento

A. Corticosteroides

A evolução da GESF não tratada caracteriza-se, em geral, por proteinúria persistente e insuficiência renal progressiva. Menos de 5% dos pacientes apresentam remissão espontânea. O tratamento da GESF continua sendo controverso, visto que existem poucos estudos clínicos randomizados para sustentar uma

prática baseada em evidências. O uso de corticosteroides como tratamento inicial em pacientes pediátricos e adultos é comum na doença primária. O ciclo de tratamento é tipicamente de 6 semanas a 6 meses, com taxas crescentes de resposta de 25 a 40% e diminuição das taxas de recidiva à medida que aumenta a duração do tratamento com esteroides. Foram relatadas diferenças regionais na resposta aos esteroides, o que pode estar relacionado com a duração da administração de corticosteroides ou prevalência variável de fatores genéticos e outros fatores etiológicos subjacentes.

A proteinúria persistente depois de um ciclo de corticosteroides é observada na maioria dos pacientes com GESF. A escolha de uma terapia de segunda linha pode incluir agentes imunossupressores, fármacos apenas para controlar os sintomas, como diuréticos, terapia antifibrótica e plasmáfese (Quadro 25.3).

B. Inibidores da calcineurina

A ciclosporina constitui o tratamento de segunda linha convencional para os pacientes com GESF resistente a esteroides. Espera-se uma redução de 50% ou mais na excreção urinária de proteínas com preservação da função renal em cerca de 70% dos pacientes tratados com ciclosporina. O risco de recidiva após a interrupção do tratamento pode estar relacionado com a duração da terapia e grau de controle da proteinúria. O desejo de continuar a terapia para manter uma remissão é contrabalançado pelo risco de nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina, que pode ser grave e depende da duração da exposição ao fármaco. Em estudos de curta duração, foi obtida melhor preservação da função renal nos tratados com ciclosporina. A generalização dessa resposta ao outro inibidor da calcineurina, o tacrolimo, tem mérito teórico, porém carece de evidências confirmatórias suficientes.

Quadro 25.3 Opções de tratamento dos pacientes com glomeruloesclerose segmentar e focal resistente a esteroides

Agentes imunossupressores
Inibidores da calcineurina
Ciclosporina
Tacrolimo
Ciclofosfamida
Micofenolato de mofetila
Tratamento conservador
Diuréticos
Terapia antifibrótica
Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores do receptor de angiotensina
Antagonistas da aldosterona
Fármacos hipolipêmicos
Antioxidantes
Plasmáfese

C. Ciclofosfamida

Um estudo não randomizado que utilizou corticosteroides em altas doses de ciclofosfamida em combinação sugeriu a melhora do controle da proteinúria em comparação com controles históricos. Em um estudo clínico randomizado de ciclofosfamida mais esteroides em dias alternados *versus* esteroides como única medicação em dias alternados, não foi constatado que a ciclofosfamida melhorou a sobrevida renal ou controlou melhor a proteinúria do que o grupo com esteroides apenas.

D. Micofenolato de mofetila

Relatos informais sobre o micofenolato de mofetila sugeriram que esse fármaco pode melhorar a proteinúria e preservar a função renal na síndrome nefrótica dependente de esteroides ou resistente a eles. Até o momento, não foi identificada abordagem ideal para a terapia imunomoduladora na GESF.

E. Dieta e diuréticos

A dieta com restrição de sódio constitui a base do tratamento para controlar o edema no paciente com hipoalbuminemia e edema. Ainda assim, mesmo em pacientes já em restrição de sódio, pode ser necessária uma terapia adicional com agentes diuréticos até que o controle da proteinúria corrija a causa primária do edema.

F. Agentes anti-hipertensivos

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e o bloqueio dos receptores de angiotensina constituem parte do esquema-padrão para os pacientes com GESF resistente a esteroides. Foi constatado que esses agentes, isoladamente ou em combinação, reduzem a proteinúria em até 50% em relação ao valor basal e diminuem o risco de progressão para a insuficiência renal nas doenças renais diabética e não diabética. A monitoração deve incluir a determinação dos níveis séricos de potássio, para possibilitar a identificação precoce da necessidade de restrição de potássio, bem como a determinação do nível sérico de creatinina, para assegurar a preservação da taxa de filtração glomerular. Espera-se uma pequena elevação da creatinina sérica com o uso desses agentes, porém a alteração deve ser inferior a 20% e ser reversível se o(s) fármaco(s) for(em) interrompido(s). A despeito de um leve aumento nos níveis séricos de creatinina, os agentes devem ser continuados com a meta de preservação a longo prazo da função renal. Quando o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueio dos receptores de angiotensina não controla a hipertensão, devem-se prescrever outros agentes anti-hipertensivos. Os antagonistas da aldosterona podem reduzir a proteinúria e prevenir a fibrose renal, embora esse efeito não tenha sido avaliado em pacientes com GESF.

G. Controle dos lipídios

Os agentes hipolipêmicos têm sido incluídos no arsenal para a síndrome nefrótica, com o objetivo de controlar a hiperlipidemia. Foi demonstrado que a hipercolesterolemia em modelos animais provoca glomeruloesclerose. A terapia com os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, as estatinas, diminui os efeitos da lipemia sobre os rins mesmo com hipercolesterolemia persistente em pesquisas realizadas em animais e seres humanos.

H. Vitamina E

A vitamina E também é considerada como meio de controlar a proteinúria e doença renal progressiva através de seu mecanismo antioxidante. Um estudo-piloto aberto relatou uma redução de 50% na excreção de proteína em 11 crianças com GESF, e outros não observaram qualquer efeito benéfico. Assim, continua havendo controvérsias sobre a eficácia da vitamina E.

Em geral, pode-se recorrer a uma terapia de combinação para os pacientes com GESF resistente a corticosteroides. Utiliza-se comumente uma combinação de ciclosporina, inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueio dos receptores de angiotensina e estatina.

I. Plasmaférese

O paciente com rápida progressão da insuficiência renal induzida pela GESF corre risco de 30% de recidiva da GESF no rim transplantado e um risco de 18% de falha do enxerto devido à doença recorrente. Em um esforço para diminuir o risco de doença recorrente e preservar a sobrevida do órgão transplantado, pode-se utilizar a plasmaférese no período peritransplante como medida preventiva ou em resposta a um rápido retorno da proteinúria. O sucesso dessa abordagem é aparentemente melhor nas crianças do que nos adultos. Em certas ocasiões, a plasmaférese a longo prazo tem sido usada para sustentar uma resposta.

► Prognóstico

Quase 50% dos casos de GESF evoluem para a DRT no decorrer de 5 a 10 anos. Os pacientes com maior risco de evoluir para a insuficiência renal incluem aqueles que exibem resistência à terapia com proteinúria continuada e os com a variante de GESF colapsante. Para os pacientes que evoluem para a insuficiência renal, a diálise e transplante constituem opções de tratamento. Infelizmente, os pacientes submetidos a transplante renal podem sofrer recidiva da GESF no rim transplantado. Os pacientes com GESF que se apresentam com azotemia ou evoluem rapidamente para a DRT são mais suscetíveis à recidiva da doença no rim transplantado. O impacto da idade, etnia e tipo de doador é controverso. Mutações genéticas têm sido associadas a menor risco, porém não ausente, de recidiva da GESF no receptor de transplante renal.

Buemi M *et al.*: Statins in nephrotic syndrome: A new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005;25:587.

Cattran DC *et al.*: Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004;62:405.

Chun MJ *et al.*: Focal segmental glomerulosclerosis in nephritic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2169.

Crook ED *et al.*: Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *Am J Med Sci* 2005;330:19.

Gohh RY *et al.*: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2907.

Hodson EM *et al.*: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001533.

Huang K *et al.*: The differential effect of race among pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1082.

Rodriguez MM *et al.*: Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol* 2005;20:945.

Ruf RG *et al.*: Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:722.

Trojanov S *et al.*: Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061.

Valdivia P *et al.*: Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. *Transplant Proc* 2005;37:1473.

Nefropatia membranosa

Fernando C. Fervenza, MD, PhD,
e Daniel C. Cattran, MD, FRCP (C)

26



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Estão presentes as manifestações clínicas da síndrome nefrótica.
- ▶ Os glomérulos não ficam inflamados.
- ▶ Ocorre o espessamento da membrana basal capilar glomerular.
- ▶ Não há inflamação glomerular.
- ▶ A nefropatia membranosa (NM) idiopática mostra-se relativamente comum, continuando a ser a principal causa da síndrome nefrótica em adultos brancos. É diagnosticada pela exclusão das causas secundárias.
- ▶ As formas secundárias da NM podem responder por até cerca de 33% dos casos e estão associadas a doenças autoimunes.
- ▶ A neoplasia maligna – como causa da NM — aumenta com o avanço da idade.

▶ Considerações gerais

Há 60 anos, E. T. Bell criou o termo glomerulonefrite membranosa para descrever a patologia renal de um grupo de pacientes com manifestações clínicas da síndrome nefrótica, nos quais os glomérulos não ficavam inflamados, porém havia o espessamento da membrana basal capilar glomerular. Foram também usados sinônimos, como nefropatia extramembranosa e glomerulonefrite epimembranosa, para descrever a doença. Todavia, o termo glomerulonefrite é incorreto, visto que uma das principais características do distúrbio consiste na ausência de inflamação glomerular; razão pela qual o termo nefropatia é mais frequentemente empregado.

A NM idiopática é uma doença glomerular mediada imunologicamente, relativamente comum, que continua sendo a principal causa da síndrome nefrótica em adultos brancos. Na maioria dos casos, o agente etiológico não é conhecido, sendo o distúrbio denominado idiopático. As formas secundárias da

NM podem responder por até cerca de 33% dos casos, estando associadas a doenças autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico, LES), infecções (p. ex., hepatites B e C), uso de medicamentos [p. ex., anti-inflamatórios não esteroides (AINE), D-penicilamina, ouro] e neoplasias (p. ex., cânceres de cólon, renal) (Quadro 26.1). A associação com neoplasia maligna aumenta com a idade, atingindo até 20% em pacientes com mais de 60 anos. Como as formas idiopática e secundária têm apresentações clínicas semelhantes, a designação idiopática é estabelecida pela exclusão das causas secundárias através de cuidadosa anamnese, exame físico e avaliação laboratorial do paciente. A doença é rara em crianças e, quando ocorre, está comumente associada a distúrbio imunologicamente mediado, como o LES.

▶ Patogenia

Há consideráveis evidências sustentando a hipótese de que a NM idiopática é uma doença autoimune. Entretanto, os mecanismos patogênicos que fazem com que os depósitos imunes de imunoglobulina G (IgG) e complemento se localizem predominantemente ou de modo exclusivo sobre a superfície subepitelial da membrana basal glomerular (MBG) e o desenvolvimento subsequente de proteinúria não foram totalmente elucidados. O modelo de Heymann de NM experimental em ratos, que simula estreitamente as características histológicas da doença humana, sugere que o podócito constitui o alvo de lesão. Os alvos antigênicos da resposta humoral nesse modelo experimental foram localizados nas depressões revestidas de clatrina dos pedicelos dos podócitos. Trata-se especificamente de uma glicoproteína de 515-kDa, denominada megalina, um receptor poliespecífico relacionado com a família de receptores de lipoproteínas de baixa densidade, que funciona como receptor de múltiplos ligantes para a captação de uma variedade de macromoléculas (p. ex., aminoglicosídeos, produtos finais de glicação avançada, vitamina D), e de uma segunda proteína de 44-kDa, conhecida como RAP (proteína associada a receptores), estreitamente relacionada com a megalina e que representa um antígeno-alvo adicional no modelo. A ligação do anticorpo ao antígeno resulta em ativação do complemento com a inserção do C5b-9 (complexo de ataque à membrana) na

Quadro 26.1 Nefropatia membranosa secundária

Infecções: hepatites B e C,¹ sífilis (congenita e secundária), hanseníase, filariase, doença hidática, esquistossomose hepatoesplênica, equinococose, infecção pós-estreptocócica e malária

Neoplasias: carcinomas,¹ leucemia, linfoma, feocromocitoma e tumor do glomo carotídeo

Autoimune: LES,¹ tireoidite, artrite reumatoide, doença mista do tecido conjuntivo, sarcoidose, hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (doença de Kimura), cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren, espondilite anquilosante e dermatite herpetiforme

Fármacos: AINE (diclofenaco¹), ouro, D-penicilamina, mercúrio, captopril, formaldeído, probenecida, bucilamina e tiopronina

Outros: transplante renal *de novo*, anemia falciforme, síndrome de Gardner-Diamond, síndrome de Guillain-Barré, doença do enxerto *versus* hospedeiro após transplante de medula óssea e diabetes melito

¹As causas mais comuns, responsáveis por aproximadamente 85% das formas secundárias.

LES, lúpus eritematoso sistêmico; AINE, anti-inflamatórios não esteroides.

membrana do podócito. Como a ligação antígeno-anticorpo e subsequente ativação da cascata do complemento ocorrem no lado urinário da MBG, portanto longe da circulação, a resposta inflamatória celular encontra-se atenuada, o que explica a ausência de células inflamatórias nos glomérulos à microscopia óptica. Embora a inserção do C5b-9 na membrana do podócito não seja suficiente para causar lise celular, induz à ativação do podócito e transdução de sinais, resultando em maior produção de várias moléculas potencialmente citotóxicas (p. ex., citocinas, radicais de oxigênio tóxicos, proteases, substâncias vasoativas), que finalmente lesam a MBG subjacente. O resultado consiste em síntese excessiva da MBG, aumento da permeabilidade glomerular, proteinúria não seletiva e fusão dos podócitos. A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) deve-se ao espessamento progressivo da MBG e diminuição do coeficiente de permeabilidade (Kf) hidráulica glomerular, e os efeitos da proteinúria sobre a diferenciação das células tubulares bem como a liberação de citocinas produzem fibrose tubulointersticial progressiva. Todavia, a megalina não está presente nos glomérulos humanos, e, à exceção de raros casos secundários à hepatite B ou tireoidite, em que o antígeno específico foi encontrado como parte do imunocomplexo, e de um caso bem-documentado de NM congênita devido à transferência passiva de um anticorpo materno contra uma endopeptidase neutra presente no podócito glomerular do lactente, a natureza do antígeno envolvido permanece desconhecida na maioria dos casos de NM idiopática.

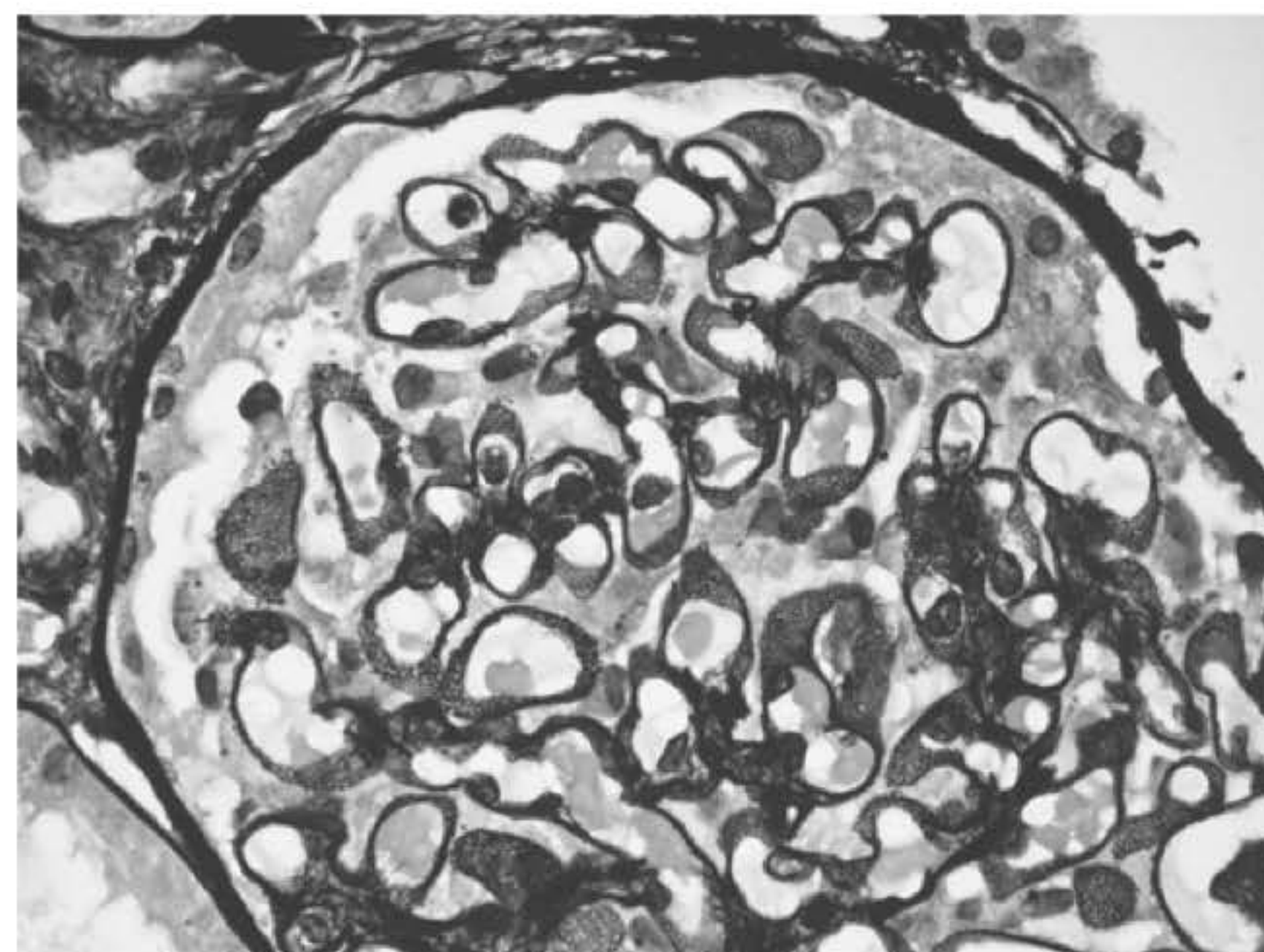
É muito provável que várias combinações diferentes de antígeno-anticorpo possam causar NM. Alguns antígenos podem ser endógenos, outros serem exógenos. A carga elétrica dos antígenos, anticorpos e/ou imunocomplexos circulantes, assim como o seu tamanho podem desempenhar um papel, determinando se haverá a formação de um imunocomplexo de localização subepitelial. Existe maior risco de NM em pacientes brancos com

HLA-DR3 e pacientes japoneses com HLA-DR2. A rara ocorrência de NM em mais de um membro de uma família sugere a possível participação dos fatores genéticos na patogenia relacionada com predisposição à doença ou sua progressão.

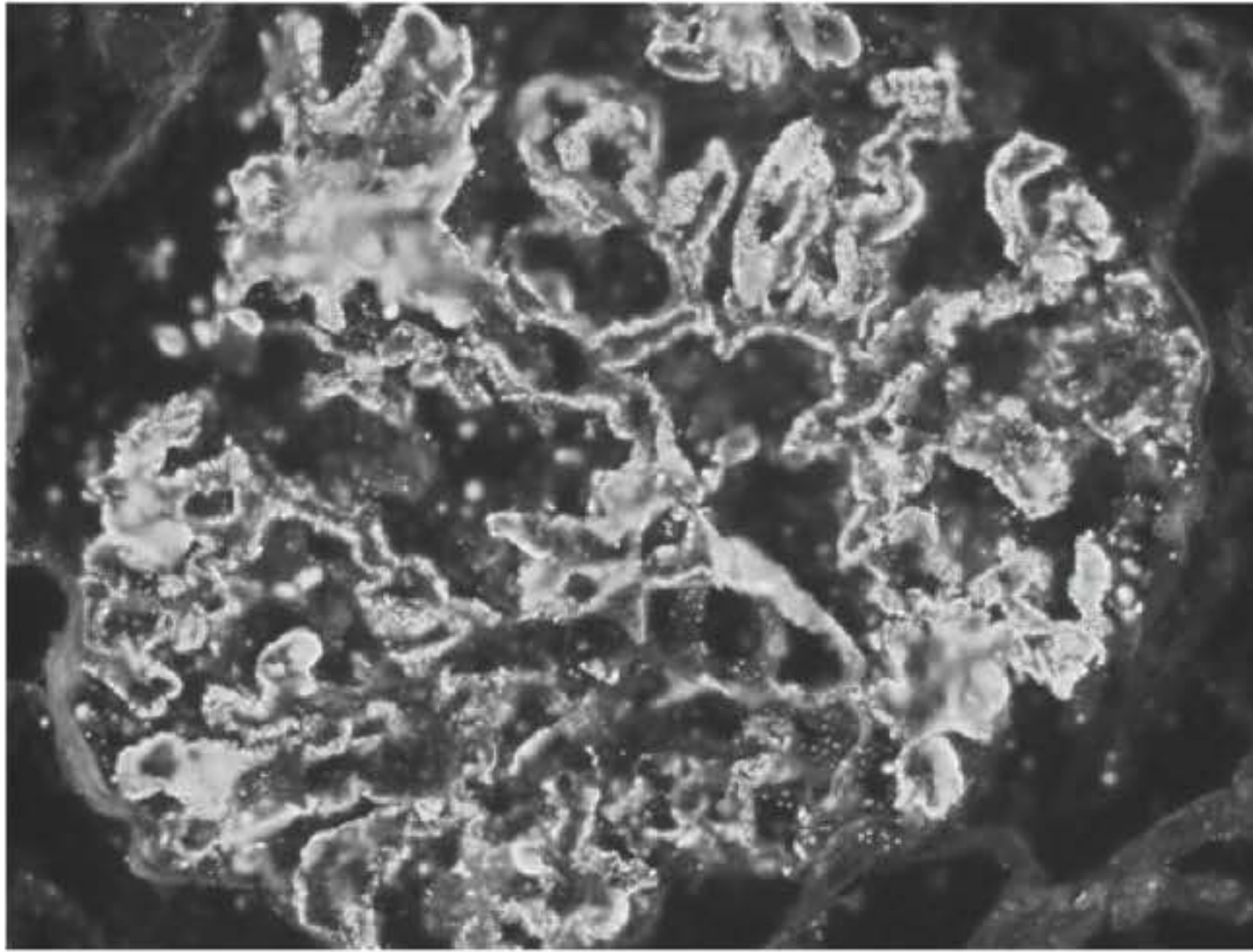
► Patogenia

O diagnóstico de NM é estabelecido por biópsia renal. Nos casos muito precoces de NM, os glomérulos aparecem normais na microscopia óptica (hematoxilina e eosina), embora possam ser observadas anormalidades em preparações de prata bem como por imunofluorescência e microscopia eletrônica. As alças capilares são amplamente evidentes, os glomérulos não exibem aumento na celularidade, e não há aglomeração nuclear. Com o aumento no número e tamanho dos imunocomplexos subepiteliais, a MBG sofre o espessamento difuso e uniforme observado na microscopia óptica. Essas alterações afetam todos os glomérulos. Cortes finos examinados pela coloração de ácido periódico-prata-metenamina demonstram o padrão “em espícula” clássico no lado epitelial da membrana basal, refletindo a maior síntese e deposição de material semelhante à MBG ao redor dos depósitos imunes (Fig. 26.1). À medida que a doença progride, o espessamento da parede capilar torna-se pronunciado, ocorre o estreitamento do lúmen capilar e, por fim, há esclerose bem como hialinização do tufo glomerular.

A lesão dos túbulos proximais é notada pelos vacúolos lipídicos no citoplasma e numerosos cilindros proteináceos no lúmen. Nos estágios iniciais, o interstício frequentemente se mostra normal; entretanto, com a progressão da doença, verificam-se fibrose e infiltrados de linfócitos. A microscopia de imunofluorescência revela um depósito muito característico e uniforme de IgG e C3 em um padrão granular ao longo do lado epitelial da MBG (Fig. 26.2). Verifica-se IgG (sendo a IgG4 a subclasse predominante de IgG) em > 95% dos casos;

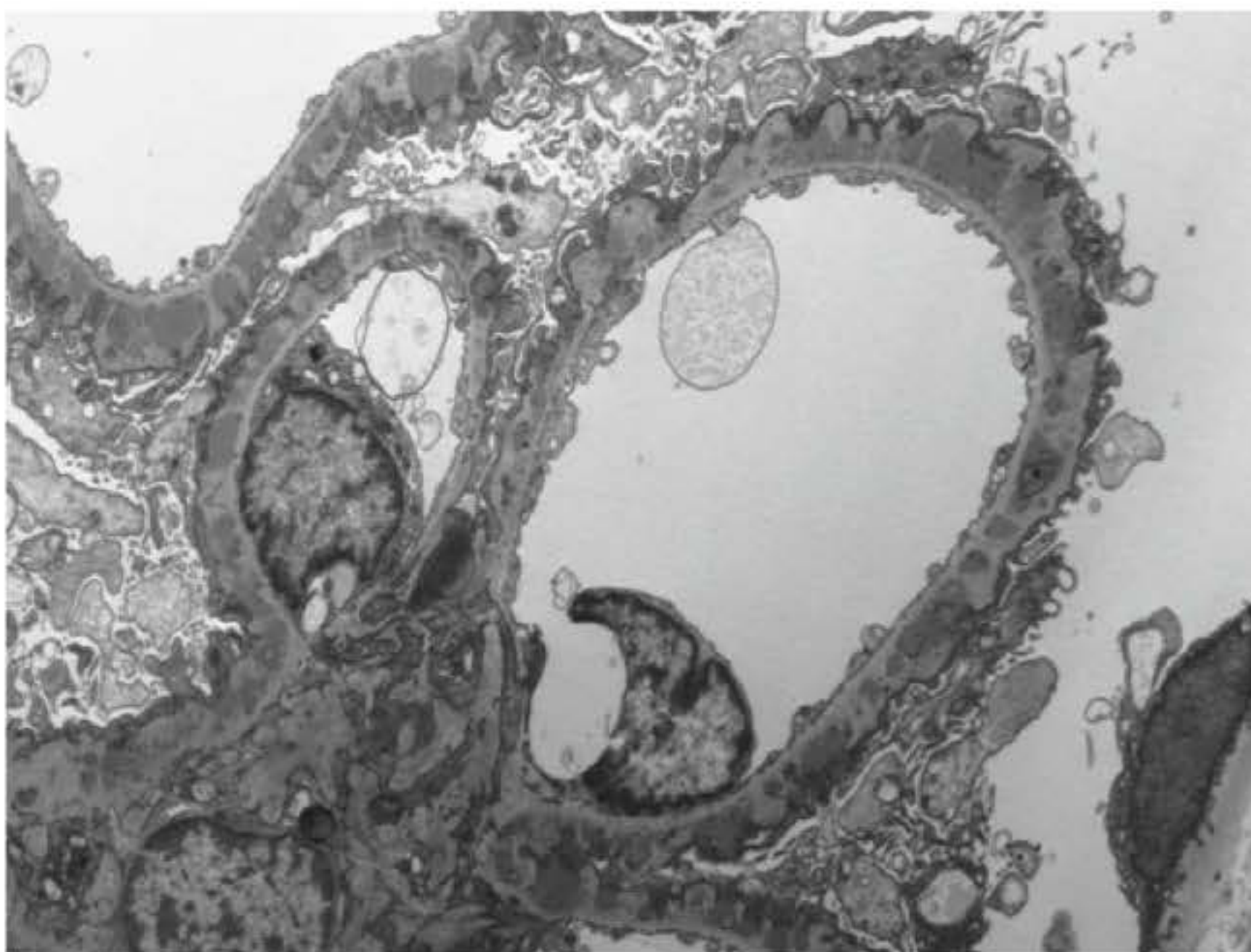


▲ **Fig. 26.1** Nefropatia membranosa (estágio II). Espessamento da membrana basal glomerular (MBG) com espículas e remodelagem. Coloração pela prata (aumento de 800 vezes). (Cortesia da Dra. Donna Lager, Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EUA.)



▲ **Fig. 26.2** Coloração por imunofluorescência que mostra o depósito de IgG finamente granular, difuso e intenso ao longo das paredes capilares glomerulares (aumento de 600 vezes). (Cortesia da Dra. Donna Lager, Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EUA.)

contudo, o C3 pode ser observado em apenas 30 a 50% dos casos de NM idiopática. Foi sugerido que a coloração positiva para o C3 representa a formação ativa e contínua de depósitos imunes bem como a ativação do complemento por ocasião da realização da biópsia, e a ausência de C3 reflete a cessação do processo imunopatológico. A microscopia eletrônica demonstra que os depósitos elétron-densos típicos estão localizados no espaço subepitelial, juntamente com a fusão dos podócitos



▲ **Fig. 26.3** Micrografia eletrônica que mostra depósitos subepiteliais de distribuição regular com espículas bem desenvolvidas da membrana basal glomerular (MBG) e acentuada fusão dos podócitos (aumento de 9.600 vezes). (Cortesia da Dra. Donna Lager, Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, EUA.)

(Fig. 26.3). Os depósitos possuem habitualmente um aspecto elétron-denso homogêneo e sincrônico; todavia, pode-se encontrar também um tipo heterogêneo com depósitos densos em vários estágios de formação. Foi desenvolvido um sistema de classificação de quatro estágios (I a IV; Quadro 26.3) com base em sua localização. Infelizmente, as correlações clínica e laboratorial com esses estágios são escassas.

As formas secundárias da NM possuem características histológicas semelhantes às da NM idiopática. Contudo, depósitos de imunoglobulinas diferentes da IgG (IgA e IgM), particularmente no mesângio, pequenos depósitos subendoteliais, depósitos na membrana basal tubular e intensa deposição de C1q são mais sugestivos de NM secundária ao LES, à hepatite B ou a fármacos (ouro, D-penicilamina).

► Achados clínicos

A doença afeta pacientes de todas as faixas etárias e raças, porém é mais comum nos homens do que nas mulheres, com uma razão de cerca de 3:1. A NM é mais frequentemente diagnosticada na meia-idade, com incidência máxima durante a quarta e quinta décadas de vida, sendo relativamente incomum em indivíduos com menos de 20 anos. Na apresentação, 60 a 70% dos pacientes possuem a síndrome nefrótica (SN) e suas manifestações associadas: edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Os 30 a 40% remanescentes apresentam proteinúria na faixa subnefrótica (< 3,5 g/24 h), mais comumente detectada por ocasião de exame de rotina em paciente assintomático sob os demais aspectos. A proteinúria é não seletiva. Hematúria microscópica é comum (30 a 40%); hematúria macroscópica e cilindros hemáticos são raros, sugerindo histopatologia diferente. Em pacientes com NM idiopática, os níveis séricos de C3 e C4 de complemento se mostram sempre normais. Por ocasião do diagnóstico, os pacientes são, em sua maioria, normotensos, e apenas 10 a 20% apresentam hipertensão. A função renal encontra-se normal na maioria dos pacientes por ocasião da apresentação, e

Quadro 26.2 Manifestações clínicas¹

Raras em crianças: < 5% dos casos totais de SN
Comuns em adultos: 15 a 50% dos casos totais de SN conforme a idade; crescente frequência depois dos 40 anos
Homens > mulheres em todos os grupos de adultos
Brancos > asiáticos > afro-americanos > hispânicos
SN em 60 a 70%
PA normal ou ligeiramente elevada na apresentação
Segmento urinário "benigno"
Proteinúria não seletiva
Tendência à doença tromboembólica (TVP, TVR e EP)

¹As causas secundárias são consideradas mais extensamente no Quadro 26.1. SN, síndrome nefrótica; PA, pressão arterial; TVP, trombose venosa profunda; TVR, trombose da veia renal; EP, embolia pulmonar.

Quadro 26.3 “Estadiamento” de Ehrenreich e Churg da morfologia glomerular na nefropatia membranosa¹

Estágio I ou estágio inicial: a microscopia óptica mostra glomérulos normais ou ligeiro espessamento das paredes capilares. Não há evidências de projeções “semelhantes a espículas”, ou essas projeções estão muito dispersas. Pequeno número de depósitos elétron-densos subepiteliais, pequenos e de localização superficial na ME. Fusão dos pedicelos na região dos depósitos.

Estágio II ou lesão totalmente desenvolvida: espessamento uniforme e difuso das paredes capilares na microscopia óptica. Projeções proeminentes “semelhantes a espículas” ao longo da MBG. Inúmeros depósitos maiores e mais confluentes que recobrem toda a alça capilar na ME.

Estágio III ou lesão avançada: paredes capilares altamente irregulares e espessadas (aspecto “carcomido de traça”). A ME revela depósitos (elétron-densos e transparentes) circundados pelo MBG (“cúpulas”) e que se tornaram intramembranosos.

Estágio IV ou estágio tardio: os depósitos tornam-se mais transparentes ou ausentes e em menores números, com numerosas áreas vacuoladas elétron-transparentes, observadas na MBG acentuadamente espessada (“queijo suíço”). A microscopia revela colapso e fibrose glomerulares.

¹Os estágios baseiam-se na sequência de eventos observados principalmente na microscopia eletrônica. O grau com que cada paciente exibe esses estágios sequenciais varia de acordo com a duração e gravidade do processo patológico. ME, microscopia eletrônica; MBG, membrana basal glomerular.

somente uma pequena fração (< 10%) exibe insuficiência renal (Quadro 26.3). Outras complicações relacionadas com a doença incluem uma variedade de anormalidades no perfil lipídico, que provavelmente contribuem para o maior risco cardiovascular observado nesses pacientes, bem como alta prevalência de eventos tromboembólicos, como trombose da veia renal em 10 a 40% dos pacientes.

► Diagnóstico diferencial

Inclui outras causas da SN, como doença por lesão mínima, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II, amiloidose, doença do depósito das cadeias leves e nefropatia diabética. É importante excluir as causas secundárias da NM, particularmente a hepatite B, LES, neoplasia maligna e uso de medicamentos. Em pacientes com menos de 16 anos, a NM secundária decorre, mais comumente, de infecção viral ou LES, ao passo que, em adultos com > 60 anos, a NM secundária é habitualmente devida a neoplasias malignas ou uso de determinados fármacos (Quadro 26.4). Em pacientes com NM, a exclusão das causas secundárias, além da obtenção de anamnese completa e realização de exame físico, deve envolver uma avaliação laboratorial apropriada, incluindo o perfil do complemento, sorologia para hepatite, anticorpos antinucleares, radiografia de tórax, exame de fezes para sangue oculto, mamografia em mulheres e determinação do antígeno prostático específico nos homens.

Quadro 26.4 Causas secundárias da nefropatia membranosa de acordo com a idade

	Menores de 16 anos	Maiores de 60 anos
LES ¹	27%	1%
Infecção viral	53%	2%
Neoplasia	< 1%	54%
Fármacos	3%	38%
Outras	17%	5%

¹LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Em uma série de biopsias de pacientes com LES, a histologia da NM responde por 8 a 27% dos casos de nefrite lúpica. Os pacientes com nefropatia lúpica membranosa “pura” frequentemente não apresentam sintomas clínicos passíveis de sugerir LES, e os marcadores sorológicos da atividade do lúpus, como níveis séricos de complemento e de antiDNAs, frequentemente se mostram normais e não se correlacionam com a atividade da doença. A NM associada à hepatite B é observada frequentemente em áreas do mundo onde a hepatite B é prevalente, acometendo tanto adultos quanto crianças portadores crônicos do vírus da hepatite B [antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), antígeno do cerne da hepatite (HBcAg) e, em geral, antígeno precoce da hepatite (HBeAg) positivos], com ou sem história de doença hepática manifesta. Nas crianças com NM associada à hepatite B, a síndrome nefrótica segue habitualmente evolução benigna, e a insuficiência renal progressiva é comum nos adultos.

Verifica-se hipocomplementemia em cerca de 50% dos casos relatados de NM secundária. Os tumores sólidos (p. ex., carcinomas de pulmão, cólon ou rim) constituem as neoplasias subjacentes mais comuns envolvidas nos casos de NM induzida por tumores. Foi formulada a hipótese de que o(s) antígeno(s) derivado(s) do tumor deposita(m)-se nos glomérulos, onde desencadeiam uma resposta humoral bem como a ativação da cascata do complemento, levando à ruptura da integridade da MBG e lesão dos podócitos. Em alguns pacientes, a proteinúria sofre resolução com a remoção ou tratamento adequado do tumor. Entretanto, existem casos bem-descritos em que não houve melhora nem remissão da proteinúria após a remoção do tumor.

Nos casos de NM secundária a fármacos, a interrupção do agente agressor leva habitualmente a remissão completa da síndrome nefrótica. Embora possa ocorrer a resolução da proteinúria em apenas 1 semana após a suspensão do agente agressor (p. ex., AINE), não raro a proteinúria persiste, e, em determinados tipos associados ao uso de ouro ou D-penicilamina, podem ser necessários até 3 anos para que ocorra a remissão da proteinúria (média de 9 a 12 meses). Foram relatadas diversas patologias glomerulares em associação com ou superpostas à NM, como a nefropatia por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite crescêntica (doença por anticorpos antiMBG e vasculite por ANCA), nefrite intersticial aguda e nefropatia diabética. Em alguns pacientes diabéticos, acredita-se

que a NM ocorra em consequência de anticorpos anti-insulina suína contra a insulina — oriunda da medicação injetável — suína depositada ao longo da MBG.

► Complicações

A evolução clínica caracteriza-se por acentuada variabilidade na velocidade de progressão da doença. Mesmo a evolução natural é difícil de determinar, em parte devido aos critérios empregados pelos nefrologistas locais na seleção de pacientes para biópsia. Historicamente, ocorrem remissões espontâneas em até 30% dos casos, porém este percentual é muito mais baixo quando são selecionados pacientes com maiores graus de proteinúria na apresentação, como, por exemplo, proteinúria > 8 g/24 h. Nos pacientes sem tratamento, a sobrevida renal de 10 anos relatada variou 50 a 70%, embora muitos desses estudos tenham incluído pacientes com proteinúria < 3,5 g/24 h, produzindo uma tendenciosidade para um prognóstico mais favorável. Por exemplo, foi relatada sobrevida renal de 72% em 8 anos para 100 pacientes com NM sem tratamento. Todavia, 37% dos pacientes não eram nefróticos (proteinúria < 3,5 g/dia), e, em 56%, a proteinúria foi < 5 g/dia. Além disso, o acompanhamento mediano foi de 39 meses, tendo as mortes sido excluídas da análise. Mesmo quando estas exceções e as características “benignas” dos pacientes são consideradas, 25% desenvolvem doença renal terminal (DRT) no final de 8 anos. Na maioria dos pacientes mais gravemente acometidos, a doença evolui, ainda que lentamente, e até 40 a 60% dos pacientes acabam desenvolvendo DRT no decorrer de um período de 15 a 20 anos. Entretanto, devido à sua elevada taxa de incidência, a NM continua sendo a segunda ou terceira causa principal de DRT entre os tipos primários de glomerulonefrite. Os eventos cardiovasculares e tromboembólicos mostram-se aumentados na referida população, especialmente nos pacientes que permanecem nefróticos. Quando a perda da função renal ocorre mais rapidamente do que o esperado, ou nos casos em que se verifica inesperada aceleração da doença, deve-se considerar uma condição superposta (p. ex., nefrite intersticial, doença por anticorpos antiMBG, trombose da veia renal).

A. Preditores de desfecho sombrio

Um preditor acurado do desfecho dos pacientes com NM idiopática poderia permitir um direcionamento mais específico do tratamento imunossupressor para os pacientes com alto risco de desenvolver DRT. Entretanto, o achado de marcadores úteis, capazes de prever esse grupo de pacientes, tem sido difícil. Tanto a idade quanto o sexo do paciente influenciam o desfecho, e o sexo masculino e a idade avançada estão associados a maior risco de insuficiência renal. Além disso, os graus de glomerulosclerose, fibrose tubulointersticial e doença vascular, observados na biópsia renal, têm sido associados a prognóstico sombrio. Mais recentemente, o percentual de glomérulos com esclerose focal e segmentar bem como a configuração dos depósitos imunes (sincrônicos/de um único estágio ou heterogêneos/de múltiplos estágios) na microscopia eletrônica foram sugeridos como preditores tanto do desfecho quanto da resposta ao tratamento. Contudo, esses últimos dois indicadores

não foram validados em estudos prospectivos. O grau de comprometimento renal (depuração da creatinina) na apresentação também está correlacionado com a sobrevida renal a longo prazo. Todavia, a função renal na apresentação mostra-se amplamente variável, podendo não depender da gravidade da doença. Um preditor mais apropriado e mais sensível de prognóstico a longo prazo é a taxa contínua de perda da função renal, determinada pelo declínio da depuração da creatinina com o decorrer do tempo.

Até o momento, o melhor modelo para a identificação dos pacientes com risco foi desenvolvido com base nos dados derivados do Toronto Glomerulonephritis Registry. Esse modelo leva em consideração a depuração inicial da creatinina, a inclinação da depuração da creatinina e os menores níveis de proteinúria durante um período de observação de 6 meses. Tal avaliação do escore de risco apresenta boas características de desempenho, sendo, até o momento, a única validada em duas populações geograficamente diversas de pacientes com NM, uma da Itália e a outra da Finlândia. Nos conjuntos de dados de validade, a sensibilidade do modelo variou de 60 a 89%, a especificidade, de 86 a 92%, e a acurácia global, de 79 a 87%. Com base em dados que usaram esse modelo, os pacientes que apresentam depuração normal da creatinina, proteinúria ≤ 4 g/24 h e função renal estável durante um período de 6 meses de observação apresentam excelente prognóstico a longo prazo, recomendando-se apenas o tratamento conservador. Como a história, mesmo nesse grupo, pode incluir raramente um agravamento da função renal, tais pacientes precisam de contínua monitoração. Os pacientes cuja depuração da creatinina permanece inalterada durante o período de 6 meses de observação, mas que continuam apresentando proteinúria > 4 g, porém < 8 g/24 h, possuem uma probabilidade de 55% de desenvolver insuficiência renal crônica, e os pacientes com proteinúria persistente > 8 g/24 h, independentemente do grau de disfunção renal, têm uma probabilidade de 66 a 80% de progressão para a insuficiência renal crônica em 10 anos (Quadro 26.5).

Mais recentemente, foi também constatado que certos níveis de elevação da excreção urinária de α_1 -microglobulina, β_2 -microglobulina, IgM e IgG constituem fortes preditores do desfecho na NM, porém estes parâmetros ainda precisam ser validados.

Quadro 26.5 Risco das categorias de progressão

Baixo risco:	Nível sérico e depuração da creatinina normais mais proteinúria < 4 g/dia durante 6 meses de observação
Risco médio:	Depuração da creatinina normal ou quase normal e proteinúria persistente ≥ 4 g/dia a ≤ 8 g/dia durante 6 meses, apesar do tratamento conservador máximo
Alto risco:	Deterioração da função renal e/ou proteinúria persistente ≥ 8 g/dia em < 6 meses de observação

B. Recidiva após remissão parcial ou completa

Cerca de 30% dos pacientes com NM sofrem recidiva após remissão completa (RC). Entretanto, a maioria que irá fazê-lo só irá recidivar em uma faixa subnefrótica de proteinúria e apresentará uma função estável a longo prazo. Nos dois estudos de maior porte envolvendo pacientes com NM que obtiveram RC, apenas um pequeno número desenvolveu insuficiência renal leve no decorrer de um longo período de observação, e não houve caso de progressão para a DRT. Recentemente, fizemos uma revisão de nossos dados sobre 350 pacientes nefróticos com NM e verificamos que a taxa de sobrevida renal de 10 anos foi de 100% no grupo de RC, 90% no grupo de remissão parcial (RP) e 45% no grupo que não apresentou remissão. Por conseguinte, tanto a RC quanto a RP parecem constituir excelentes preditores de sobrevida renal a longo prazo.

► Tratamento

A. Terapia não imunossupressora

O tratamento conservador é direcionado para o controle do edema, tratamento da pressão arterial elevada e da hiperlipidemia, aporte de proteína nutricional e redução da proteinúria através da inibição do sistema renina-angiotensina. O controle da pressão arterial é importante para proteger o indivíduo contra o risco cardiovascular de hipertensão, reduzir a proteinúria e alentar a progressão da doença renal. No estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), os pacientes com proteinúria > 1 g/dia tiveram um desfecho significativamente melhor quando a sua pressão arterial foi reduzida para 125/75 mmHg. Por conseguinte, em pacientes com doença renal que apresentam proteinúria, incluindo NM, o alvo atual da pressão arterial é $\leq 125/75$ mmHg.

A seleção de um agente anti-hipertensivo é controversa. Numerosos estudos mostraram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são cardioprotetores bem como capazes de reduzir a proteinúria e alentar a progressão da doença renal em pacientes com nefropatia crônica tanto diabéticos quanto não diabéticos. Estas classes de fármacos reduzem a pressão intracapilar glomerular e ultrafiltração das proteínas, melhoram a seletividade por tamanho da barreira glomerular e mostram ser renoprotetoras em modelos experimentais de doenças renais bem como na doença renal tanto diabética quanto não diabética em seres humanos. Recente metanálise de alguns estudos clínicos de grande porte sobre a proteção renal com IECA mostrou que o grau de proteção está relacionado com o grau de redução da proteinúria; se a proteinúria não for reduzida, o benefício será substancialmente atenuado. Os dados mais recentes do estudo RENAAL mostram que o efeito protetor renal do bloqueio da angiotensina II é quase totalmente explicado pelo seu efeito antiproteinúrico. Alguns estudos procuraram abordar essa questão em pacientes com NM; todavia, foram de pequeno porte, com acompanhamento limitado. Em alguns estudos, o uso de IECA foi associado à melhora significativa da barreira de filtração glomerular em pacientes com NM; todavia, em outros a eficácia dos IECA na redução da proteinúria parece ser, quando muito, modesta (redução < 30% na proteinúria). Nos pacientes

com desfecho positivo, o efeito antiproteinúrico desses agentes é quase sempre precoce (nos primeiros 2 meses de tratamento). Os pacientes com baixo risco de progressão (proteinúria < 4 g/24 h) devem ser tratados com IECA \pm BRA, visto que tal combinação pode reduzir ainda mais a proteinúria e oferecer uma proteção renal adicional, com pouca probabilidade de efeitos adversos significativos. Convém assinalar que os pacientes precisam ser instruídos a seguir uma dieta com baixo teor de sal, visto que o consumo elevado de sal (p. ex., 200 mm de NaCl/dia ou 4,6 g de sódio/dia) pode comprometer significativamente os efeitos benéficos do bloqueio da angiotensina II. Por conseguinte, embora esses fármacos devam ser tentados em primeiro lugar, a obtenção de RC em pacientes com proteinúria > 5 g/24 h, utilizando tratamento conservador com IECA e/ou BRA apenas, parece pouco provável mesmo quando estes fármacos são administrados em suas doses recomendadas mais altas.

O consumo de proteína na dieta deve ser restrito a 0,8 g/kg do peso corporal ideal por dia de proteína de alta qualidade. Embora a restrição dietética de proteína possa reduzir a proteinúria (15 a 25%) e alentar ligeiramente a progressão da doença renal, nunca foi demonstrado que ela induz a uma remissão completa da SN. A proteinúria também constitui um fator de risco independente para a morbidade e mortalidade cardiovasculares (CV). Os pacientes com proteinúria apresentam níveis elevados de colesterol e triglicerídios, bem como risco CV acentuadamente elevado, conforme ilustrado pelo aumento de quase seis vezes na incidência de infarto do miocárdio em tal população. É provável que as anormalidades dos lipídios associadas à proteinúria desempenhem um importante papel no risco CV elevado dos referidos pacientes, proporcionando, assim, um importante alvo para o tratamento.

As estatinas têm sido eficazes na melhora do perfil lipídico e redução da morbidade e mortalidade CV em pacientes com hiperlipidemia e hipertensão, bem como nos com insuficiência renal crônica. Esses agentes também são eficazes para reduzir os níveis séricos de colesterol total e colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em pacientes nefróticos, mostrando-se seu uso apropriado aos pacientes com hiperlipidemia. Embora nenhum estudo tenha sido conduzido até hoje para demonstrar que a redução do colesterol diminui o risco de eventos CV em pacientes nefróticos, as evidências obtidas de outros estudos sustentam fortemente esse conceito. Se a proteinúria persistir em > 3 g/dia, mesmo esses agentes poderão não normalizar por completo o perfil lipídico. O perfil de riscos adversos com esses agentes na síndrome nefrótica assemelha-se ao da população normal, com a exceção de maior incidência de rabdomiólise quando utilizados em combinação com ciclosporina em alta dose. Além da comprovada eficácia das estatinas na melhora do perfil lipídico, dados experimentais, juntamente com vários estudos clínicos controlados de pequeno porte, sugeriram que os inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase possuem efeito antiproteinúrico sinérgico quando combinados com IECA. O efeito antiproteinúrico das estatinas é pequeno, sendo observado principalmente em pacientes com proteinúria na faixa não nefrótica. Estes resultados diferenciam-se significativamente dos relatos indicando que a proteinúria (albuminúria) pode constituir uma complicação do tratamento com estatinas. Tais achados foram corroborados por estudos recentes da fase

III mostrando a proteinúria (albuminúria) em alguns pacientes com o uso de rosuvastatina em alta dose.

As células tubulares renais proximais são responsáveis pela reabsorção das proteínas presentes no lúmen tubular. A endocitose mediada por receptores constitui o processo responsável pela captação de albumina nas células tubulares proximais, um processo que requer proteínas de ligação de GTP prenilhadas. Os inibidores da HMG-CoA redutase reduzem os níveis intracelulares de pirofosfatos de isoprenoides, necessários à prenilação e função normal das proteínas de ligação da GTP. Estudos recentes demonstraram que as estatinas, como classe, inibem a captação de proteínas pelas células tubulares ao reduzir a prenilação das proteínas envolvidas na endocitose, inibindo, assim, a endocitose mediada por receptores em linhagens de células tubulares proximais renais tanto de animais quanto de seres humanos. Esses dados podem ajudar a explicar a proteinúria em alguns pacientes tratados com altas doses de estatinas. Os pacientes com SN grave correm maior risco de complicações tromboembólicas. Foi constatado que a anticoagulação profilática é benéfica para reduzir os episódios tromboembólicos fatais em pacientes nefróticos com NM, sem aumento concomitante no risco de sangramento. Embora não tenha surgido consenso quanto à necessidade ou não de utilizar a anticoagulação profilática nesta doença, a maioria dos médicos considera o seu uso para os pacientes com alto risco de evento tromboembólico. Não existe exame laboratorial que possa ajudar a prever que pacientes estão incluídos nessa categoria de alto risco, embora os eventos tromboembólicos sejam mais comuns em pacientes gravemente nefróticos (proteinúria > 10 g/dia e albumina sérica < 2,5 g/dia). Tanto a heparina quanto a heparina de baixo peso molecular reduzem a proteinúria, porém essa medida não tem sido rotineiramente empregada no cuidado dos pacientes com NM.

Os AINE são antiproteinúricos, mas podem causar insuficiência renal aguda, devendo ser evitados em pacientes com doença renal. Todavia, na síndrome nefrótica grave e intratável, os AINE podem reduzir a proteinúria em 30 a 50%, possuem efeitos aditivos com os dos IECA e podem proporcionar alívio sintomático. O uso combinado de AINE e IECA/BRA deve ser cuidadosamente monitorado, sobretudo em pacientes idosos e nos com hipertensão e insuficiência renal. Em ratos submetidos à nefrectomia 5/6, a pentoxifilina, um agente supressor do fator de necrose tumoral (TNF)- α , pode prevenir a progressão da proteinúria e das doenças renais, possivelmente através da supressão dos genes mitogênicos e pró-fibróticos. Nos pacientes com NM, há maior produção de TNF- α nos glomérulos, e a excreção urinária desta citocina correlaciona-se com a proteinúria. Em um estudo piloto, 10 pacientes com NM foram tratados com pentoxifilina (1.200 mg/dia) durante 6 meses. A proteinúria diminuiu de 11 g/dia (faixa de 4,6 a 27) para 1,8 g/dia (0 a 10,9) ($p = 0,001$), e houve aumento da concentração sérica de albumina de 17 g/l para 39 g/l. Foi obtida completa remissão em 5 pacientes. Os resultados são animadores, porém ainda muito preliminares.

A peroxidação dos lipídios foi envolvida na fisiopatologia da proteinúria no modelo de nefrite de Heymann, tendo sido a justificativa para o uso do probucol, um agente que impede a peroxidação dos lipídios em pacientes com NM. O tratamento com probucol — em uma dose de 1 g/dia por via oral durante 3 meses — teve um efeito antiproteinúrico modesto [proteinúria de

6,4 (3,8 a 9,1) *versus* 4,7 (1,3 a 16) g/dia no pré-tratamento *versus* pós-tratamento (mediana de amplitude), respectivamente]. No modelo de nefrite de Heymann, a injeção intraperitoneal de imunoglobulina reduziu a proteinúria em mais de 50%, sendo esta redução acompanhada de diminuição na positividade de C5-9 e C3 glomerulares à imunofluorescência e na excreção urinária de C5-9. Nos seres humanos, a terapia com imunoglobulina intravenosa em altas doses mostrou-se benéfica no tratamento de várias doenças mediadas por anticorpos, como a púrpura trombocitopênica idiopática, nefropatia por IgA e vasculite por ANCA. Acredita-se que numerosos mecanismos estejam envolvidos na mediação dos efeitos terapêuticos da imunoglobulina intravenosa nas doenças mediadas por imunocomplexos, envolvendo, entre outros, o bloqueio dos receptores Fc, inibição anti-idiótipo de imunoglobulina patogênica e regulação da cascata do complemento ao impedir a ligação do C3 ativado a alvos recobertos por anticorpos, como, por exemplo, os glomérulos, com a consequente redução da lesão glomerular mediada pelo complemento. Em pacientes com NM idiopática, um ciclo de imunoglobulina intravenosa a curto prazo, em baixa dose (100 a 150 mg/kg/dia durante 6 dias consecutivos; dose total de 600 a 900 mg/kg), foi capaz de induzir a uma remissão precoce na síndrome nefrótica (em 6 meses), embora o benefício tenha sido observado principalmente em um subgrupo de pacientes com depósitos elétron-densos sincrônicos do tipo homogêneo na microscopia eletrônica. Além disso, o desfecho renal a longo prazo não foi afetado.

B. Terapia imunossupressora

Várias estratégias de tratamento, incluindo uma variedade de agentes imunossupressores, demonstraram ser, pelo menos, parcialmente bem-sucedidas na redução da proteinúria na NM. Mas, muitas perguntas sobre esse tipo de terapia ainda permanecem: (1) por quanto tempo a terapia conservadora deve ser mantida, e por quanto tempo deve-se esperar uma remissão espontânea antes da instituição da terapia imunossupressora, (2) que pacientes com NM devem receber esse tipo de tratamento, (3) entre os vários fármacos disponíveis, quais devem ser usados, isto é, quais os mais eficazes e mais seguros, bem como (4) por quanto tempo o fármaco deve ser usado antes de considerar uma falha terapêutica. A seguir, é feita uma revisão sucinta das evidências disponíveis.

1. Corticosteroides — O estudo colaborativo norte-americano preliminar sobre a síndrome nefrótica idiopática do adulto relatou que um ciclo de 2 a 3 meses de prednisona em dias alternados, administrada em altas doses (100 a 150 mg), quando comparado com o placebo, produziu significativa redução na progressão para a insuficiência renal, embora não se tenha observado nenhum efeito sobre o grau de proteinúria. O curto período de acompanhamento dos pacientes e o desfecho do grupo de controle mais grave do que o esperado levantaram críticas sobre o estudo. Estudos controlados subsequentes não demonstraram qualquer benefício pelo uso de corticosteroides no tratamento da NM. Os dois estudos clínicos controlados e randomizados de maior porte, do British Medical Research Trial e do Toronto Glomerulonephritis Study Group, não encontraram benefício significativo pelo tratamento com corticosteroides isolados para

a indução da remissão ou preservação da função renal. Por conseguinte, as evidências até o momento não sustentam o uso disseminado dos corticosteroides orais como únicos agentes para o tratamento da NM.

2. Agentes citotóxicos combinados com corticosteroides

— Em pacientes com risco moderado de progressão, foi descrito um benefício significativo com o uso de um agente citotóxico, alternando mensalmente com corticosteroides. Vários estudos clínicos randomizados sugerem que esse esquema (ciclofosfamida ou clorambucila como agente citotóxico) durante 6 meses tem quatro a cinco vezes mais probabilidade de induzir a uma RC da SN e deter a progressão da doença em comparação com nenhuma terapia ou uso de corticosteroides apenas. Os estudos de maior porte com o maior tempo de observação foram do grupo de Ponticelli na Itália. O primeiro estudo comparou os efeitos da metilprednisolona (MTP) combinada, 1 g por via intravenosa nos primeiros 3 dias dos meses 1, 3 e 5, seguida de 27 dias de metilprednisolona oral (0,4 mg/kg/dia) ou prednisona (0,5 mg/kg/dia), alternando nos meses 2, 4 e 6 com clorambucila, 0,2 mg/kg/dia, *versus* o tratamento conservador em 62 pacientes com NM e proteinúria na faixa nefrótica. Os 32 pacientes que receberam o agente alquilante foram acompanhados durante um período médio de $31,4 \pm 18,2$ meses. Foi obtida uma RC em 50% dos casos, e uma RP, em 31%. Entre os controles, a RC foi obtida em 7% dos pacientes, e a RP, em 23%. O esquema foi notavelmente seguro, e apenas 4 dos pacientes tratados interromperam a terapia. Depois de até 10 anos de acompanhamento, os pacientes tratados com a terapia de combinação tiveram uma probabilidade de 92% de sobrevida renal em comparação com 60% no grupo de controle, e apenas 8% dos pacientes tratados *versus* 40% dos não tratados evoluíram para a DRT. Além disso, a inclinação da curva da recíproca do nível sérico de creatinina permaneceu significativamente mais lenta no grupo tratado do que nos controles não tratados por um período de até 90 meses. Quanto à proteinúria, apenas 42% do grupo tratado *versus* 78% do grupo placebo permaneceram em um estado nefrótico durante o acompanhamento de 10 anos. As mulheres e pacientes com lesões glomerulares leves (estágios I e II) tiveram maior tendência a apresentar remissão após a terapia combinada nesse estudo, e nenhum paciente tinha comprometimento significativo da função renal por ocasião de sua entrada no estudo.

Um segundo estudo comparou 6 meses de pulsos alternando mensalmente MTP (1 g), esteroides orais e cloranfenicol, conforme descrito anteriormente, *versus* pulsos de MTP e esteroides (0,4 mg/kg em dias alternados) apenas e verificou que, em 3 anos, 66% dos pacientes tratados com esteroides e clorambucila *versus* 42% dos pacientes tratados com esteroides apenas estavam em remissão, sendo significativa a diferença observada. Entretanto, em 4 anos, esta diferença não foi mais estatisticamente significativa, embora ainda persistisse uma diferença aparentemente grande de 20%, favorecendo a terapia combinada, também esta associada a uma tendência a melhor preservação da função renal, conforme determinado pelo nível sérico de creatinina — embora, neste caso também, a diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Em um terceiro estudo do mesmo grupo, os pacientes foram recrutados em um estudo de 6 meses de duração, comparando

a MTP/prednisona alternando com clorambucila (nas mesmas doses empregadas nos estudos anteriores) com a MTP alternando com ciclofosfamida oral (2,5 mg/kg/dia). Entre 87 pacientes nefróticos acompanhados durante pelo menos 1 ano, 82% dos pacientes no grupo de tratamento da MTP e clorambucila tiveram remissão completa ou parcial da SN *versus* 93% dos pacientes tratados com MTP e ciclofosfamida ($p = 0,116$, SN). O uso da ciclofosfamida foi associado a menos efeitos colaterais, porém a função renal foi igualmente preservada em ambos os grupos por um período de até 3 anos. Contudo, foi observada uma taxa de recidiva de 25 a 30% em ambos os grupos tratados em 2 anos. A incidência de RC em 1 ano após o tratamento imunossupressor combinado foi de cerca de 28% no primeiro estudo, 20% no segundo estudo e 32% no terceiro. Além disso, tais estudos excluíram todos os pacientes cujos níveis séricos de creatinina ultrapassaram 1,7 mg/dL por ocasião de sua entrada no estudo.

Mais recentemente, em um estudo clínico não controlado, 39 pacientes com SN grave (proteinúria de $8,9 \pm 3,6$ g/24 h) e maior nível sérico de creatinina por ocasião de sua entrada no estudo ($> 1,5$ mg/dL; depuração da creatinina < 60 mL/min) foram tratados com clorambucila (0,15 mg/kg/dia) durante 14 semanas mais prednisona oral, 1 mg/kg, cuja dose foi reduzida gradativamente em 0,5 mg/kg em dias alternados, no decorrer de 6 meses; esses pacientes foram comparados com um grupo de controle histórico acometidos de maneira similar da década de 1970. Depois de 4 anos de acompanhamento, foi constatada uma probabilidade de 90% de sobrevida renal sem diálise nos pacientes que receberam tratamento em comparação com uma probabilidade de apenas 55% nos que receberam tratamento conservador. Depois de 7 anos, a sobrevida renal foi de 90 e 20%, respectivamente.

Recentemente, essas observações foram confirmadas por Jha *et al.*, que relataram o acompanhamento de 10 anos de um estudo clínico controlado randomizado de 93 pacientes distribuídos para a terapia conservadora ou para um ciclo de 6 meses de prednisolona e ciclofosfamida alternadas. A proteinúria foi de $5,9 \pm 2,2$ e $6,1 \pm 2,5$ g/24 h no grupo que recebeu tratamento conservador e no grupo de terapia imunossupressora, respectivamente. A função renal estava bem-preserveda, com taxas estimadas de TFG superiores a 80 mL/min em ambos os grupos. Dos 47 pacientes tratados com terapia imunossupressora, 34 tiveram remissão (15 RC e 19 RP) em comparação com 16 (5 RC e 11 RP) de 46 no grupo de controle ($p < 0,0001$). A sobrevida de 10 anos sem diálise foi de 89 e 65% ($p = 0,016$), e a probabilidade de sobrevida sem morte, diálise e aumento de duas vezes nos níveis séricos de creatinina foi de 79% no grupo tratado *versus* 44% ($p = 0,0006$) no grupo de controle. A incidência de infecções foi semelhante em ambos os grupos.

Recente metanálise da literatura disponível mostrou que o uso de agentes alquilantes estava associado a taxas mais elevadas de remissão (RP ou RC), porém não houve diferença estatística quando comparados com o placebo na DRT ou na taxa de mortalidade. Os resultados de metanálise precisam ser considerados com cautela, visto que essa técnica não constitui substituto de estudo clínico controlado randomizado e bem-planejado, de tamanho adequado.

Vários estudos não controlados examinaram os efeitos da clorambucila ou da ciclofosfamida sobre o desfecho da NM

em pacientes com doença avançada (nível sérico de creatinina $> 1,8$ mg/dL). Em um estudo, 8 pacientes com deterioração da função renal foram tratados com um protocolo modificado de Ponticelli, utilizando uma dose de clorambucila mais baixa (0,15 mg/kg/dia) alternando mensalmente com ciclos de prednisona. Houve redução da proteinúria em todos os pacientes; a depuração da creatinina aumentou em 6 pacientes, e a taxa de declínio da função renal foi reduzida nos outros 2 pacientes. Entretanto, os efeitos adversos da clorambucila foram graves, e os pacientes com insuficiência renal grave (creatinina sérica > 3 mg/dL) tiveram uma deterioração progressiva da função.

De forma semelhante, em outro estudo, 21 pacientes com proteinúria maciça e insuficiência renal progressiva (nível de creatinina de 2,0 a 5,4 mg/dL) foram tratados com ciclos alternados mensalmente de prednisolona (125 mg em dias alternados, nos meses 1, 3 e 5) e clorambucila (10 mg/dia nos meses 2, 4 e 6). Além disso, 9 pacientes receberam pelo menos um ciclo de três pulsos intravenosos de 1 g de MTP no início do primeiro ciclo de tratamento. Depois de um período médio de acompanhamento de 39 meses, 3 pacientes morreram, 6 estavam sendo submetidos à diálise ou apresentavam níveis séricos de creatinina de $\geq 5,7$ mg/dL, e 1 paciente apresentou insuficiência renal progressiva. Onze pacientes apresentaram estabilidade ou melhora da função renal com base na concentração sérica de creatinina. O tratamento foi associado a uma alta incidência de efeitos colaterais, sendo complicações significativas relacionadas com a terapia farmacológica observadas em $> 50\%$ dos indivíduos.

Em um estudo não controlado, 32 pacientes de alto risco foram tratados com pulsos mensais de MTP (1 g IV em 3 dias consecutivos), seguindo-se de prednisona oral (0,5 mg/kg/dia nos meses 1, 3 e 5) e clorambucila (0,15 mg/kg/dia nos meses 2, 4 e 6) ($n = 15$) ou ciclofosfamida oral (1,5 a 2,0 mg/kg/dia durante 12 meses) e esteroides em uma dose comparável ($n = 17$). Todos os pacientes apresentavam evidências de deterioração da função renal antes do início da terapia; os níveis séricos de creatinina foram de $2,5 \pm 0,8$ no grupo da clorambucila e $3,0 \pm 1,4$ mg/dL no grupo da ciclofosfamida. O tratamento resultou em rápida melhora da função renal em ambos os grupos (nível sérico de creatinina de $1,9 \pm 0,7$ mg/dL em ambos os grupos em 6 meses), porém a melhora foi de curta duração no grupo tratado com clorambucila. Em 6 meses, foi constatada uma significativa diminuição da proteinúria em ambos os grupos; todavia, neste caso também, a redução só foi persistente no grupo da ciclofosfamida (grupo da clorambucila, $9,1 \pm 2,6$ g/dia *versus* $6,8 \pm 4,4$ g/dia, e grupo da ciclofosfamida, $11,2 \pm 5,3$ g/dia *versus* $2,0 \pm 3,0$ g/dia nos meses 0 e 12, respectivamente). De modo global, foi observada uma remissão parcial da proteinúria em 5 pacientes (33%) após tratamento com clorambucila e em 15 pacientes (92%) após tratamento com ciclofosfamida ($p < 0,01$). Desses últimos pacientes, 6 tiveram remissão completa, o que não ocorreu em nenhum dos pacientes tratados com clorambucila. Os efeitos adversos foram comuns, e o tratamento teve que ser reduzido, temporariamente suspenso ou interrompido prematuramente em 6 dos 17 pacientes tratados com ciclofosfamida e em 11 dos 15 pacientes tratados com clorambucila.

Em contrapartida, no único estudo randomizado de pacientes com alto risco de progressão (nível médio de creatinina de 2,3 a 2,7 mg/dia; proteinúria de 11,1 a 12,5 g/dia), 13 pacientes

receberam pulsos mensais de ciclofosfamida combinada com prednisona durante 6 meses e foram comparados com 13 pacientes tratados apenas com prednisona durante o mesmo período de tempo. No final do acompanhamento, não houve diferença estatística quanto ao grau de proteinúria, frequência de remissões ou taxa de declínio da função renal entre o grupo de tratamento apenas com esteroides e o de tratamento combinado. Outros estudos não controlados de pequeno porte usando apenas a ciclofosfamida obtiveram resultados semelhantes. Esses resultados diferem claramente dos anteriormente discutidos. Uma explicação possível é a de que a ciclofosfamida diária seja mais eficaz do que a ciclofosfamida usada mensalmente em pulsos intravenosos.

Para abordar a eficácia a longo prazo da terapia citotóxica nesses pacientes, foram estudados prospectivamente 65 pacientes com NM e níveis séricos de creatinina $> 1,5$ mg/dL, tratados com ciclofosfamida oral (1,5 a 2,0 mg/kg/dia durante 12 meses) e esteroides (pulsos de MTP de 3×1 g por via intravenosa, nos meses 1, 3 e 5, e prednisona oral, 0,5 mg/kg em dias alternados durante 6 meses). O acompanhamento estendeu-se por 51 meses (5 a 132). Houve melhora ou estabilização da função renal em todos os pacientes. A taxa de sobrevida renal global foi de 86% depois de 5 anos e 74% depois de 7 anos. Ocorreu uma RP em 56 pacientes, seguida de RC em 17. Contudo, 11 pacientes sofreram recidiva (taxa de recidiva de 28% em 5 anos), dos quais 9 foram retratados, devido à deterioração da função renal. Ocorreram complicações relacionadas com o tratamento em cerca de 66% dos pacientes, consistindo principalmente em supressão da medula óssea e infecções.

Por conseguinte, em vários estudos, tanto a ciclofosfamida quanto a clorambucila em combinação com corticosteroides parecem eficazes no tratamento dos pacientes com NM idiopática e função renal preservada. Tal combinação também pode ser efetiva nos com deterioração da função renal, porém os dados que sustentam isso são muito menos convincentes, os efeitos adversos maiores, e a probabilidade de benefício encontra-se reduzida nos pacientes com insuficiência renal grave (nível sérico de creatinina > 3 mg/dL). Os efeitos favoráveis são mantidos bem além do período de tratamento de 1 ano, porém as taxas de recidiva se aproximam de 35% em 2 anos.

Os efeitos adversos da ciclofosfamida, quando usada a longo prazo, constituem as principais desvantagens da aplicação universal dessa forma de tratamento e incluem aumento da suscetibilidade a infecções, anemia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, esterilidade e, a longo prazo, neoplasia maligna secundária, em particular câncer de bexiga. No que diz respeito à clorambucila, a principal preocupação reside na possibilidade de induzir à leucemia aguda ou linfoma. Mesmo quando a clorambucila foi usada em versões modificadas (doses mais baixas) no esquema italiano, a taxa de efeitos adversos foi elevada.

3. Ciclosporina — Estudos não controlados preliminares sobre a ciclosporina sugeriram um benefício inicial, porém com alta taxa de recidiva. Em um estudo recente controlado, randomizado e simples-cego, 51 pacientes com NM resistente a esteroides foram tratados com prednisona em baixas doses mais ciclosporina A (CsA) em comparação com placebo mais prednisona. A CsA foi administrada em uma dose de 3,5 mg/kg/dia, com nível-alvo mínimo (nível de vale) no sangue total de 125 a 225 ng/mL. Todos

os pacientes receberam prednisona em uma dose de 0,15 mg/kg/dia (até uma dose máxima de 15 mg/dia). No final do tratamento de 26 semanas, 75% (21 de 28 pacientes) no grupo de CsA *versus* apenas 22% (5 de 23 pacientes) dos controles alcançaram uma RP ou RC (RC = 2 no grupo da CsA *versus* 1 no grupo-placebo). A CsA foi bem tolerada, e nenhum paciente precisou suspender o tratamento devido a efeitos adversos. Ocorreram recidivas em cerca de 40% dos pacientes em 1 ano após a interrupção do tratamento com CsA, o que não difere do observado nos esquemas controlados empregando agentes citotóxicos/corticosteroides. Houve apenas um estudo clínico controlado randomizado utilizando a CsA em pacientes com proteinúria de alto grau e insuficiência renal progressiva, também conduzido pelo grupo de Toronto. Nesse estudo, 64 pacientes seguiram uma dieta com restrição proteica (< 0,9 g/kg) e foram acompanhados durante 12 meses (fase 1). Dezesete pacientes com perda da depuração da creatinina de ≥ 8 mL/min/ano (porém com depuração da creatinina basal ≥ 30 mL/min) e proteinúria $\geq 3,5$ g/24 h foram aleatoriamente distribuídos para tratamento com CsA (3,5 mg/kg/dia; 9 pacientes) ou placebo (8 pacientes) durante 12 meses (fase 2). Depois de 12 meses, foi constatada uma redução significativa da proteinúria e velocidade de perda da função renal no grupo da CsA em comparação com o grupo ao qual foi administrado placebo. No grupo da CsA, a inclinação da depuração da creatinina foi reduzida de -2,4 para -0,7 mL/min/mês, ao passo que, no grupo placebo, a alteração foi insignificante, de -2,2 a -2,1 mL/min/mês ($p < 0,02$). Essa melhora foi sustentada em cerca de 50% dos pacientes por um período de até 2 anos após a interrupção da CsA.

Dados do German Cyclosporine in Nephrotic Syndrome Study Group sustentam que o prolongamento do tratamento resulta em taxa mais alta e mais sustentada de remissão. Nesse estudo, 41 pacientes de alto risco com NM e proteinúria $> 3,5$ g/24 h (média de $10,9 \pm 5,7$ g/24 h) foram tratados com CsA (dose média = $3,3 \pm 1,1$ mg/kg/dia) por um período mediano de 353 dias (159 a 586 dias). Cerca de 65% dos pacientes também receberam IECA mais tratamento com corticosteroides (cerca de $27,5 \pm 21,2$ mg/dia). Foi obtida uma RC (proteinúria $< 0,5$ g/24 h) em 34% pacientes. O tempo mediano de tratamento para obter uma RC foi de 225 dias (quartis de 120 dias e 459 dias). Quando considerados em conjunto, esses dados sugerem que a CsA pode induzir a uma remissão (RC ou RP) da SN em 50 a 60% dos pacientes. É importante ressaltar que, embora a redução da proteinúria ocorra habitualmente em poucas semanas, a maioria dos casos de RC ocorreu depois de mais de 6 meses de tratamento, que deve sugerir que, se a excreção urinária de proteína não for significativamente reduzida em 3 a 4 meses após iniciar a terapia, será pouco provável que uma terapia mais prolongada resulte em remissão. Trata-se de uma observação importante, que pode explicar por que os estudos em que foi usada a CsA por menos de 6 meses obtiveram baixas taxas de RC, e os estudos que usaram a CsA por um período de até 1 ano, apesar de não controlados, relataram taxas de remissão próximas a 80%. Todavia, o tratamento prolongado com CsA pode ser acompanhado de efeitos adversos significativos, como hipertensão, hiperplasia gengival, queixas gastrintestinais, câibras musculares e, o mais importante, nefrotoxicidade, a qual depende da dose/duração bem como idade. Os pacientes com

risco particular são os com comprometimento inicial da função renal, especialmente quando acompanhado de lesão vascular crônica com ou sem lesão tubulointersticial na biópsia renal. Por outro lado, pode-se considerar a administração prolongada de baixas doses de CsA (cerca de 1,5 mg/kg/dia) para manutenção a longo prazo de pacientes com preservação da função renal, que obtêm uma RC ou RP, mas que em seguida sofrem recidiva interrompida a CsA, com pouco risco de nefrotoxicidade.

4. Tacrolimo — Constitui um inibidor da calcineurina semelhante à CsA, porém 50 a 100 vezes mais potente como agente imunossupressor, em uma base molar, do que a CsA na supressão da proliferação dos linfócitos *in vitro* e rejeição de enxerto *in vivo*. Em modelos animais, o pré-tratamento com tacrolimo evitou o desenvolvimento de NM experimental e reduziu significativamente a excreção urinária de proteína em animais com NM estabelecida. A relevância desses dados para a nefropatia membranosa humana não é conhecida, sendo limitados os dados sobre o uso do tacrolimo no tratamento da glomerulonefrite humana. Tratamos 10 pacientes com NM e proteinúria > 5 g/24 h com um ciclo de pelo menos 6 meses de monoterapia com tacrolimo. A proteinúria diminuiu para níveis subnefróticos na maioria dos pacientes, porém nenhum obteve uma RC da SN (observações não publicadas).

Um estudo recente, conduzido por Praga *et al.*, avaliou a monoterapia com tacrolimo na NM. Nesse estudo, 25 pacientes com função renal normal (proteinúria média de cerca de 8 g/24 h) receberam tacrolimo (TAC; 0,05 mg/kg/dia) durante 12 meses, com redução gradual da dose durante 6 meses, e 23 pacientes atuaram como controles. Depois de 18 meses, a probabilidade de remissão foi de 94% no grupo do tacrolimo, porém de apenas 35% no grupo de controle. Seis pacientes no grupo de controle e apenas 1 no grupo do tacrolimo alcançaram o desfecho secundário de aumento de 50% nos níveis séricos de creatinina. Infelizmente, quase 50% dos pacientes sofreram recidiva após a interrupção do tacrolimo, e, à semelhança dos pacientes tratados com CsA, a manutenção da remissão pode exigir o uso prolongado do tacrolimo em baixas doses.

5. Micofenolato de mofetila (MMF) — Tem sido utilizado como agente efetivo contra a rejeição em transplantes de órgãos sólidos por > 10 anos; é metabolizado no ácido micofenólico, o composto imunossupressor ativo que inibe seletivamente a proliferação dos linfócitos T e B através da inibição da síntese *de novo* das purinas e inativação da monofosfato de inosina desidrogenase; suprime diretamente a síntese dos anticorpos pelas células B e a geração das células T citotóxicas, bem como diminui a expressão das moléculas de adesão sobre os linfócitos, comprometendo, assim, a capacidade de ligação dos linfócitos ativados às células endoteliais. Este último efeito pode reduzir o influxo das células inflamatórias para os glomérulos após o depósito de anticorpos. Não compartilha o perfil da azatioprina no que concerne à mielotoxicidade, hepatotoxicidade e mutagênese. Ao contrário da ciclosporina A ou tacrolimo, o MMF não é nefrotóxico. Os efeitos colaterais reconhecidos consistem em náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, anemia e leucopenia. A exemplo de qualquer agente imunossupressor, os pacientes tratados com MMF correm risco de infecções.

Existe uma escassez de estudos utilizando o MMF na NM. Em um estudo-piloto, 16 pacientes foram tratados com MMF, em uma dose de 1,5 a 2 g/dia, por um período médio de 8 meses. Esses pacientes foram categorizados nos grupos de risco médio ou alto para progressão, tendo em vista a gravidade da proteinúria e o fato de anteriormente não terem respondido a uma variedade de outros agentes imunossupressores. Os resultados foram modestos: 6 pacientes tiveram uma redução de $\geq 50\%$ na proteinúria, 2 apresentaram redução menor, e 4 não tiveram alteração; 3 foram retirados do estudo devido a efeitos adversos significativos, e 1 interrompeu o tratamento por conta própria. Não houve alterações significativas no nível sérico médio de creatinina nem nos níveis séricos de albumina em toda a duração do estudo. Nos pacientes que responderam, o menor grau de proteinúria foi alcançado em 6 meses, sugerindo que os pacientes que tendem a responder o fazem em tal período de tempo. Este foi um estudo-piloto, sendo um tanto difícil interpretá-lo como negativo ou positivo, dado o contexto de resistência aos outros agentes.

Foram relatados resultados semelhantes em análise retrospectiva de 17 pacientes com NM (15 pacientes apresentavam proteinúria na faixa nefrótica e 6 tinham insuficiência renal). Tais pacientes dependiam de esteroides ou apresentavam resistência ou intolerância a esses fármacos, com ou sem CsA, ou tinham sido resistentes ou apresentado resposta subótima à CsA, ou exibiam sinais de insuficiência renal progressiva. De modo global, foi constatada uma redução de 61% da proteinúria (7,8 a 2,3 g/24 h; $p = 0,001$), e 8 pacientes sofreram RP e 2 tiveram uma RC. Esse grupo de pacientes com NM foi muito mais heterogêneo em termos de sua resposta anterior à terapia ou dependência de fármacos antes do início do tratamento com MMF.

Mais recentemente, Branten *et al.* descreveram 32 pacientes com NM e insuficiência renal (nível sérico de creatinina $> 1,5$ mg/dL), tratados com MMF (1 g 2 vezes/dia) durante 12 meses, comparando os resultados obtidos com 32 pacientes de um grupo de controle histórico tratado durante o mesmo período de tempo com CYC oral (1,5 mg/kg/dia). Ambos os grupos receberam tratamento com esteroide em altas doses (MTP IV 1 g \times 3 nos meses 1, 3 e 5, seguida de prednisona oral, 0,5 mg/kg em dias alternados, durante 6 meses, com subsequente redução gradual da dose). De modo global, 21 pacientes tratados com MMF apresentaram uma RP da proteinúria; em 6 pacientes, a proteinúria diminuiu em pelo menos 50%, e não foi observada resposta em 5 pacientes. As incidências cumulativas de remissão da proteinúria em 12 meses foram de 66% no grupo do MMF *versus* 72% no grupo da CYC ($p = 0,3$). Ocorreram efeitos colaterais em uma taxa semelhante em ambos os grupos, porém as recidivas foram muito mais comuns no grupo tratado com MMF.

6. Rituximabe — Há evidências convincentes, obtidas de estudos tanto experimentais quanto em seres humanos, de que a NM é mediada pelo depósito de anticorpos IgG na face subepitelial da MBG. Tendo em vista o papel primordial dos anticorpos IgG na NM, é razoável postular que a supressão da produção de anticorpos através da depleção de células B e/ou plasmócitos pode melhorar ou até resolver a patologia glomerular. O rituximabe é um anticorpo monoclonal IgG $_1$ κ quimérico murino/humano, obtido por engenharia genética, dirigido contra o

antígeno CD20 encontrado sobre a superfície das células pré-B bem como células B maduras normais e malignas, porém não expresso nas células-tronco hematopoiéticas, células pró-B, plasmócitos normais ou outros tecidos normais. O Food and Drug Administration norte-americano (FDA) aprovou o rituximabe em 1997 para o tratamento do linfoma não Hodgkin das células B CD20 $^{+}$ de baixo grau ou folicular refratário, ou que sofreu recidiva. Em um estudo-piloto utilizando o rituximabe na NM idiopática, 8 pacientes nefróticos com NM foram tratados prospectivamente com um ciclo de 4 semanas (375 mg/m 2) e acompanhados por 1 ano. Todos os pacientes exibiram uma depleção completa das células B circulantes de até 1 ano de duração. A proteinúria diminuiu significativamente de um valor médio \pm DP de $8,6 \pm 4,2$ g em condições basais para $4,3 \pm 3,3$ g (-51% , $p < 0,005$) em 3 meses, $4,0 \pm 3,1$ g (-53% , $p < 0,005$) em 6 meses e $3,0 \pm 2,5$ g (-66% , $p < 0,005$) com 12 meses. No final de 12 meses, a proteinúria diminuiu para $< 0,5$ g/24 h em 2 pacientes e $< 3,5$ g/24 h em outros 3 pacientes. A redução da proteinúria nos demais pacientes foi de 74, 44 e 41%, respectivamente. A função renal permaneceu estável em todos os pacientes. Os efeitos adversos foram considerados leves e consistiram em calafrios e febre em um paciente bem como reação anafilática em outro paciente. Tal estudo-piloto, apesar de animador, precisa ser confirmado por outros estudos antes que se possa fazer qualquer recomendação sobre o uso desse fármaco.

Recentemente, conduzimos um estudo clínico-piloto aberto e prospectivo de 15 pacientes submetidos recentemente à biópsia (< 3 anos) com NMI e proteinúria de > 4 g/24 h, apesar da administração de IECA/BRA durante > 3 meses e PA sistólica < 130 mmHg. Treze homens e 2 mulheres, com idade mediana de 47 anos (faixa de 33 a 63), tendo nível sérico médio de creatinina de $1,4 \pm 0,5$ mg/dL, foram tratados com rituximabe (1 g) nos dias 1 e 15. Em 6 meses, os pacientes que permaneceram com uma proteinúria > 3 g/24 h e cuja contagem total de células B CD19 $^{+}$ foi > 15 células/ μ L receberam um segundo ciclo idêntico de rituximabe. Todos os pacientes tiveram uma boa tolerância ao rituximabe e obtiveram uma rápida depleção dos linfócitos B no dia 28. A proteinúria basal de $13,0 \pm 5,7$ g/24 h (faixa de 8,4 a 23,5) diminuiu para $9,1 \pm 7,4$ g; $9,3 \pm 7,9$ g; $7,2 \pm 6,2$ g e $6,0 \pm 7,0$ g/24 h (faixa de 0,2 a 20) nos meses 3, 6, 9 e 12, respectivamente (média \pm DP). Quatorze pacientes completaram um acompanhamento de 12 meses: foi obtida uma remissão completa (proteinúria $< 0,3$ g/24 h) em 2 pacientes, houve remissão parcial (< 3 g/24 h) em 6 pacientes, e 5 pacientes não responderam. Dois pacientes evoluíram para a DRT. O declínio médio da proteinúria em relação aos valores basais em 12 meses foi de $6,2 \pm 5,1$ g, tendo sido estatisticamente significativo ($p = 0,002$, teste *t* pareado). O rituximabe foi bem-tolerado e mostrou ser eficaz na redução da proteinúria em pacientes com NMI. Entretanto, houve ampla variação das respostas entre os pacientes, sendo necessário realizar mais pesquisas para identificar *a priori* que paciente provavelmente irá obter benefício do tratamento com rituximabe. Um estudo recente mostrou, ainda, que o uso de uma dose única de rituximabe também é eficaz na indução de remissão em alguns pacientes. No momento, estamos conduzindo um novo estudo de 20 pacientes com NM tratados com rituximabe (375 mg/m 2) semanalmente, por 4 semanas, em que incorporamos vários es-

tudos mecanísticos para verificar se podemos prever a resposta terapêutica nesses pacientes.

7. Eculizumabe — As atividades pró-inflamatórias dos componentes terminais ativados do complemento, C5a e C5b-9, foram implicadas em ampla variedade de doenças inflamatórias, contribuindo, inclusive, para a lesão glomerular observada na NM. O achado do complexo de ataque à membrana C5b-9 nos depósitos imunes e o reconhecimento de que a depleção experimental do complemento pelo veneno de cobra previne a proteinúria subsequente confirmam o papel do complemento da patogenia da NM. O eculizumabe é um novo anticorpo monoclonal antiC5 humanizado, planejado para prevenir a clivagem do C5 em seus subprodutos pró-inflamatórios. Em um estudo clínico controlado randomizado recente (até o momento relatado apenas na forma de resumo), 200 pacientes com NM foram tratados a cada 2 semanas com dois esquemas de doses intravenosas diferentes e comparados com um grupo placebo no decorrer de 16 semanas. Nenhum dos esquemas farmacológicos ativos com eculizumabe mostrou qualquer efeito significativo sobre a proteinúria ou função renal em comparação com o placebo. Posteriormente, foi observada uma inibição adequada do C5 em apenas um pequeno percentual de pacientes, sugerindo que as doses administradas eram inadequadas. Resultados mais animadores foram obtidos em uma continuação do estudo original, em que o eculizumabe foi administrado por até 1 ano, com redução significativa da proteinúria em alguns pacientes (incluindo dois pacientes que tiveram remissão completa). Permanece uma questão aberta a ser respondida no futuro: se a inibição do complemento com doses mais altas de eculizumabe se mostrará mais eficaz bem como segura no tratamento da NM.

► Prognóstico

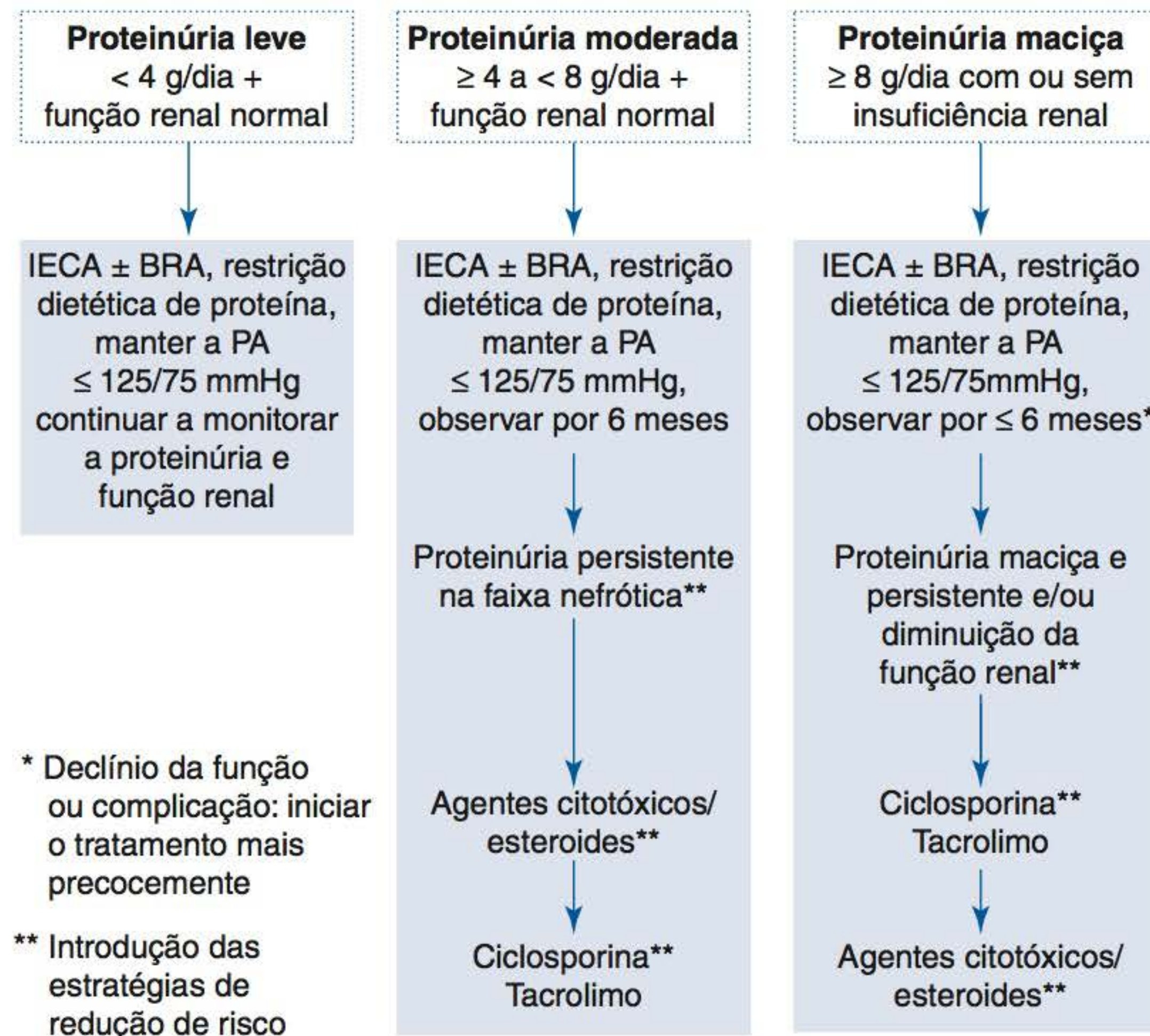
A NM idiopática é uma doença glomerular habitualmente de início abrupto e associada à SN. O controle da SN, especificamente a RC ou RP, está claramente associado a uma sobrevida renal prolongada e taxa de progressão mais lenta da doença renal. Não existem opções terapêuticas específicas de primeira linha padronizadas ou universais para a NM idiopática. Deve-se instituir um tratamento de suporte ou conservador em todos os casos, devendo consistir no uso de diuréticos e agentes anti-hipertensivos (e potencialmente protetores renais), como terapia com IECA e BRA, bem como agentes hipolipêmicos. Nos pacientes com baixo risco de progressão, definido por uma função renal normal e proteinúria ≤ 4 g/dia durante um período de observação de 6 meses, uma abordagem conservadora deve ser suficiente, tendo em vista o seu excelente prognóstico (risco $< 5\%$ de progressão no decorrer de 5 anos de observação). Esses pacientes precisam ser acompanhados a longo prazo para assegurar a ausência de progressão da doença.

Os pacientes com risco médio de progressão, definido por uma função renal normal e proteinúria persistente entre 4 e 8 g/dia durante um período de observação de 6 meses, apesar do tratamento conservador máximo, ou com alto risco de progressão, definido pela deterioração da função renal e/ou persistência de proteinúria de alto grau ≥ 8 g/dia durante os 6 meses de obser-

vação, são candidatos à terapia imunossupressora. É importante ressaltar que os pacientes com proteinúria persistente na faixa nefrótica exibem anormalidades pronunciadas no perfil lipídico e correm maior risco de complicações CV. A proteinúria constitui um marcador para prever o risco CV com base nos dados do estudo de Framingham, mostrando que a proteinúria prevê o desfecho CV. Dados obtidos de estudos recentes (p. ex., estudos clínicos LIFE e AASK) mostram que o risco CV torna-se maior a cada aumento no nível de proteinúria, fazendo a ligação entre doença renal crônica e doença cardíaca tão forte a ponto de poucos pacientes desenvolverem doença renal crônica sem doença cardíaca clinicamente aparente ou oculta. A hipótese de que a proteinúria não apenas constitui um indicador mas também um indutor de lesão renal é sustentada por diversos estudos mostrando que a proteinúria desempenha um importante papel na lesão tubular progressiva, fibrose intersticial e perda subsequente da TFG. Existem numerosas evidências clínicas de que os níveis mais elevados e persistentes de proteinúria antecipam um declínio mais rápido da função renal, lesão tubulointersticial mais pronunciada e, por fim, insuficiência renal. Os pacientes nefróticos também correm risco de eventos tromboembólicos, com uma incidência de até 50% observada em pacientes com NM grave. Esses eventos estão associados a uma taxa de mortalidade de até 42% nos pacientes de alto risco.

Tais dados enfatizam que esses eventos que representam risco de vida, além da insuficiência renal potencial, são comuns nos referidos pacientes. Por conseguinte, mesmo quando o principal benefício da terapia imunossupressora consiste em acelerar a indução de remissão que poderia ter ocorrido espontaneamente, ela ainda possui valor a longo prazo. A Fig. 26.4 fornece um algoritmo de tratamento que combina os fatores preditivos com as evidências mais definidas para a terapia imunossupressora. A recomendação para o uso de agentes citotóxicos/esteroides ou ciclosporina como terapia de primeira linha nos grupos de risco moderado ou de alto risco baseia-se nas evidências obtidas de estudos clínicos conduzidos em pacientes nessas respectivas categorias; entretanto, os médicos precisam considerar os pacientes como indivíduos e levar em conta seus desejos, a fim de decidir qual a terapia a ser instituída. Essas rotinas não são mutuamente exclusivas, podendo ser realizadas de modo sequencial (com intervalo sem fármacos) se o primeiro esquema escolhido não tiver sucesso na redução da proteinúria para a faixa desejada e/ou se os efeitos colaterais adversos impedirem o término de um ciclo de tratamento. Os pacientes que não respondem de modo satisfatório ou que sofrem recidiva depois de um primeiro ciclo de terapia imunossupressora podem beneficiar-se de um segundo ciclo de imunossupressão.

As evidências preliminares sobre o uso de anticorpos antiCD20 sugerem que se trata de outro agente que pode ser tão eficaz quanto nossos esquemas atuais, porém mais seguro; entretanto, é necessário proceder a uma avaliação adicional antes que possa ser amplamente recomendado. Os pacientes com insuficiência renal grave (nível sérico de creatinina ≥ 3 mg/dL) tem menor probabilidade de beneficiar-se da terapia imunossupressora, e o risco do tratamento é significativamente maior. Esses pacientes devem ser considerados para a terapia conservadora isolada, devendo ser efetuado um plano para transplante no futuro.



▲ **Fig. 26.4** Algoritmo de tratamento para a nefropatia membranosa.

IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador dos receptores de angiotensina; PA, pressão arterial.

Autin HA, Illei GG: Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:65.

Alexopoulos E *et al.*: Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3127–3132.

Autin HA, Illei GG: Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:65.

Branten AJ *et al.*: Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:169.

Branten AJ *et al.*: Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007;50:248–256.

Cattran D: Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 16: 2005;1188.

Cravedi P *et al.*: Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):932–937

du Buf-Vereijken PW *et al.*: Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dialysis Transplant* 2004;19:1142.

du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF: Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous neph-

ropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dialysis Transplant* 2004;19:2036.

Fervenza FC *et al.*: Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117–125.

Glasscock RJ: The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004;44(3):562.

Jha V *et al.*: A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1899–1904.

Perna A *et al.*: Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44(3):385.

Praga M *et al.*: Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–930.

Troyanov S *et al.*: Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199.

Verhulst A *et al.*: Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2249.

Vidt DG *et al.*: Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102:52.

Nefropatia pela imunoglobulina A e púrpura de Henoch-Schönlein

Meryl Waldman, MD, e Gerald B. Appel, MD

NEFROPATIA POR IMUNOGLOBULINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A nefropatia pela imunoglobulina A (NIgA) constitui a forma mais frequente de glomerulonefrite primária no mundo inteiro.
- ▶ A hematúria é típica. Com frequência, os pacientes mais jovens apresentam episódios de hematúria macroscópica concomitantemente com infecções da mucosa ou exercício. Os adultos costumam apresentar hematúria e proteinúria assintomáticas.
- ▶ Acredita-se que a glicosilação anormal das moléculas da imunoglobulina A (IgA) seja importante na patogenia da doença.
- ▶ O diagnóstico é estabelecido pela presença de depósito de IgA dominante ou codominante detectado à microscopia de imunofluorescência, localizado na região mesangial dos glomérulos.
- ▶ A nefropatia pela IgA verdadeira não é apenas uma "hematúria recorrente benigna". Ocorre doença renal terminal (DRT) em 15% dos pacientes em 10 anos e 20 a 40% em 20 anos após o início da doença.

▶ Considerações gerais

A NIgA constitui a forma mais comum de glomerulonefrite primária no mundo inteiro. A prevalência da doença exhibe variações geográficas. Nos pacientes submetidos à biópsia renal, a NIgA responde por cerca de 30 a 40% dos casos na Ásia, 15 a 20% na Europa e 5 a 10% na América do Norte. Essas diferenças podem ser atribuídas a verdadeiras diferenças na suscetibilidade genética ou, igualmente provável, a diferenças nas práticas de triagem dos exames de urina, indicações à realização de biópsia

renal e, provavelmente, outros fatores. A doença é mais comum em indivíduos brancos, asiáticos e índios norte-americanos, sendo menos comumente observada em negros, tanto nos EUA quanto na África. A NIgA é diagnosticada com mais frequência em adultos jovens na segunda e terceira décadas de vida, e observa-se um predomínio do sexo masculino.

Embora numerosos e supostos agentes ambientais ou infecciosos tenham sido sugeridos como estímulo subjacente para a NIgA, nenhum foi conclusivamente confirmado na maioria dos pacientes. A sua ocorrência familiar e constatação de um risco mais alto em gêmeos idênticos sugerem um papel dos fatores genéticos na suscetibilidade. Foi relatada uma variedade de polimorfismos genéticos associados à suscetibilidade (e/ou progressão) na NIgA, porém com resultados divergentes. Embora a NIgA seja mais comumente uma doença renal primária (ou idiopática), existem associações bem-documentadas com ampla variedade de condições nos pacientes (Quadro 27.1). Em muitas dessas condições, o depósito de IgA no glomérulo não está associado à inflamação nem evolução progressiva, podendo, por conseguinte, ser clinicamente insignificante, o que sugere que fatores além do depósito de IgA ou de imunocomplexos contendo IgA estejam envolvidos na patogenia da doença progressiva nos pacientes com NIgA idiopática.

▶ Patogenia

A etiologia precisa da NIgA permanece desconhecida; entretanto, muitas evidências sugerem que a existência de anormalidade básica na própria molécula de IgA desempenha um papel central na patogenia. Os seres humanos produzem duas subclasses de isótipo da IgA: IgA1 e IgA2. Os plasmócitos na medula óssea, linfonodos e baço produzem principalmente IgA1 (principalmente monomérica), e tanto a IgA1 quanto a IgA2 são produzidas pelos plasmócitos nos tratos respiratório e gastrointestinal (principalmente poliméricas). A análise de aluatos renais de pacientes com NIgA revela que os depósitos glomerulares consistem quase exclusivamente em IgA1 polimérica. Além disso, a região da dobradiça da molécula da IgA1 em pacientes com NIgA

Quadro 27.1 Doenças associadas à nefropatia pela imunoglobulina A (IgA)

Gastrintestinais	Doença hepática crônica Doença celíaca Doença inflamatória intestinal
Infecções	Vírus da imunodeficiência humana Toxoplasmose Hanseníase Enterite pela <i>Yersinia enterocolitica</i>
Reumáticas	Espondilite ancilosante Artrite reumatoide Síndrome de Reiter Uveíte anterior
Pulmonares	Hemossiderose pulmonar Pneumonite intersticial
Neoplasias	Adenocarcinoma pulmonar Gamopatia pela IgA monoclonal Micose fungoide
Dermatológicas	Dermatite herpetiforme Psoríase

frequentemente se mostra anormal, com conteúdo reduzido de galactose e/ou ácido siálico. Os mecanismos responsáveis por essa glicosilação deficiente não foram elucidados, porém a função reduzida da enzima responsável pela referida glicosilação pode estar envolvida. Entretanto, o padrão alterado de glicosilação pode favorecer a autoagregação da IgA1, formação de imunocomplexos contendo IgA circulante, depuração deficiente da IgA1 anormal da circulação e maior ligação da IgA1 aos componentes da matriz extracelular no rim. Depositados no rim, os imunocomplexos contendo IgA1 desencadeiam a proliferação celular e intensificam a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento. A interleucina (IL) 6 pode desempenhar um papel proeminente, porém outros fatores, como a IL-1, fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de necrose tumoral, radicais de oxigênio livres e molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1), também foram implicados como moduladores da atividade da doença. A ativação do complemento pode ser mediada pelas vias alternativas ou da lectina, visto que a IgA1 polimérica e IgA1 com glicosilação aberrante mostram-se eficientes na ativação dessas vias.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes com NIgA apresentam-se de diversas maneiras. Os episódios recorrentes de hematúria macroscópica indolor (urina de coloração castanha ou chá) são mais comuns em pacientes mais jovens. Esses episódios frequentemente coinci-

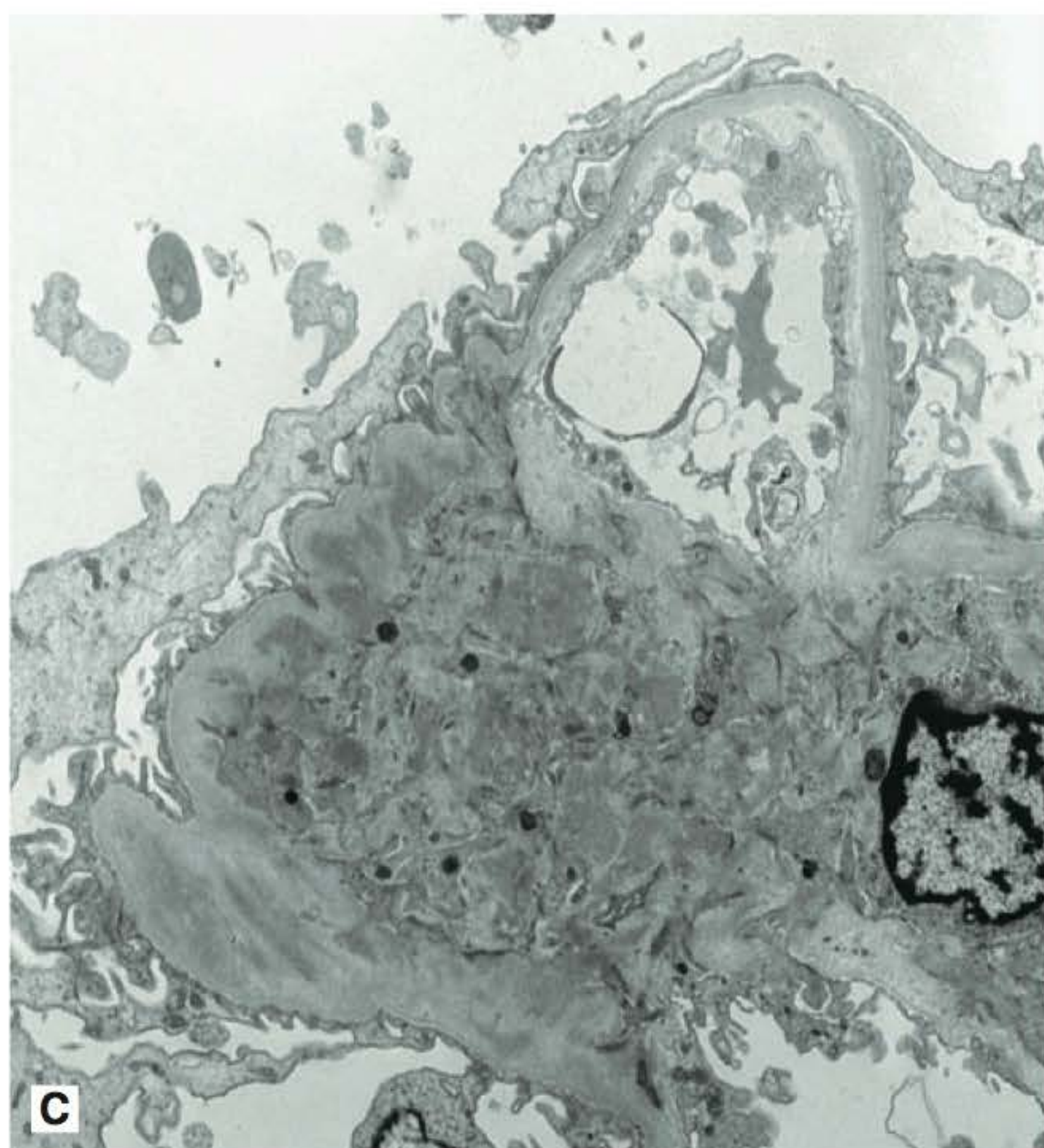
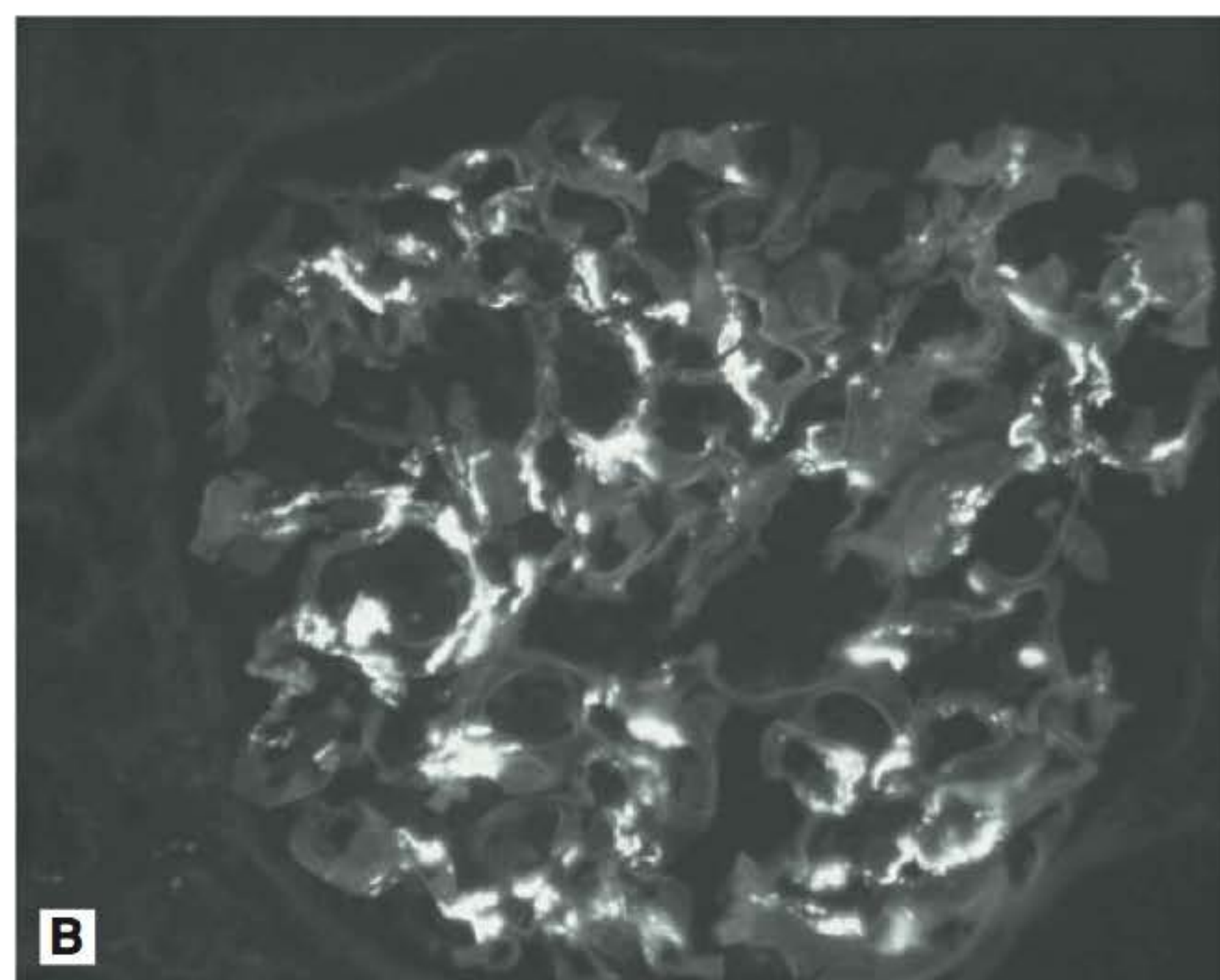
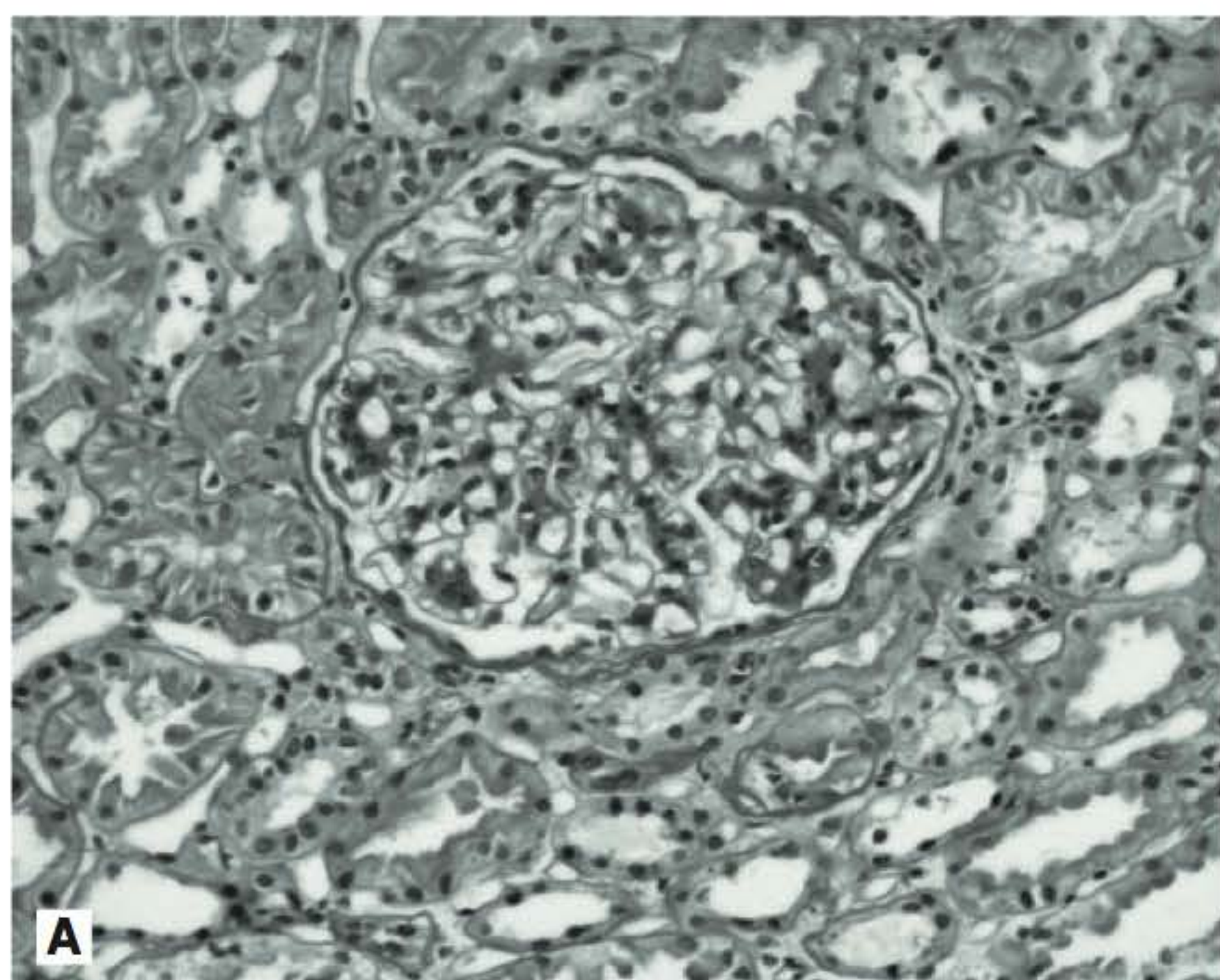
dem com uma infecção respiratória superior ou ocorrem em 1 a 2 dias, sendo designados “sinfaringíticos”. A hematúria macroscópica também pode estar relacionada temporalmente a outras infecções agudas (gastroenterite ou infecção do trato urinário) e, em certas ocasiões, a exercício vigoroso. A hematúria pode ser acompanhada de dor lombar surda, presumivelmente devido ao intumescimento da cápsula renal.

Em 30 a 40% dos pacientes, a NIgA é indolente com detecção incidental de hematúria microscópica e proteinúria no exame de urina. Essa apresentação assintomática é mais comum em adultos com diagnóstico de anormalidades urinárias em exames físicos para seguro, triagem para gravidez e exames anuais de rotina. Outras apresentações menos comuns incluem síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda (que pode resultar de glomerulonefrite em crescente, obstrução tubular renal por hemácias ou necrose tubular aguda) ou doença renal crônica representando uma doença de longa duração que evoluiu sem ser detectada.

B. Achados laboratoriais

Não existe exame laboratorial específico para distinguir a NIgA das outras doenças glomerulares. Os níveis séricos de creatinina podem estar normais ou elevados na apresentação. A hematúria domina habitualmente o exame de urina. Com frequência, verifica-se proteinúria, porém a síndrome nefrótica é incomum (cerca de 10 a 15% dos pacientes). Tipicamente, a microscopia da urina revela hemácias dismórficas e cilindros hemáticos, indicando sangramento de origem glomerular. Os níveis de complemento mantêm-se normais. Alguns pacientes com NIgA apresentam níveis séricos elevados de IgA (IgA1). Todavia, a determinação dos níveis de IgA não tem valor diagnóstico nem prognóstico. Os maiores níveis de IgA por si só não são suficientes para causar a doença. Essa conclusão é sustentada pela observação de que outras doenças associadas a níveis séricos elevados de IgA (HIV, doença hepatobiliar e mieloma da IgA) raramente resultam em NIgA.

É necessária uma biópsia renal para o diagnóstico definitivo de NIgA. A microscopia de imunofluorescência mostra o achado patognomônico de depósitos dominantes ou codominantes de IgA em um padrão granular difuso, predominantemente dentro do mesângio e, muitas vezes, com extensão paramesangial e subendotelial focal (Fig. 27.1). Pode ocorrer depósito concomitante (com menos intensidade) de outras imunoglobulinas e do complemento, como IgG, IgM, C3 e cadeias leves λ e κ . A microscopia eletrônica confirma a presença de depósitos elétron-densos no mesângio. Os achados na microscopia óptica são variáveis, podendo revelar proliferação das células mesangiais, expansão mesangial, glomerulonefrite proliferativa focal ou difusa, glomerulonefrite crescêntica, glomerulonefrite esclerosante crônica e padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I. Um subgrupo de pacientes nefróticos com glomérulos de aparência normal na microscopia óptica pode exibir apenas fusão proeminente dos pedicelos das células epiteliais viscerais na microscopia eletrônica, sendo esses indivíduos indistinguíveis dos pacientes com doença por lesão mínima.



▲ **Fig. 27.1** Histologia na nefropatia pela IgA. **A:** Micrografia óptica da glomerulonefrite mesangial típica da nefropatia pela imunoglobulina A. Existem áreas segmentares de matriz mesangial e celularidade aumentadas. **B:** Microscopia de imunofluorescência direta que mostra grandes depósitos IgA mesangiais globulares. **C:** Micrografia eletrônica mostrando depósitos elétron-densos no mesângio.

► Diagnóstico diferencial

A hematúria macroscópica devido à NIgA constitui uma apresentação muito menos comum em pacientes de meia-idade ou idosos, de modo que a sua presença deve levantar a suspeita de etiologia não glomerular, como neoplasias malignas ou cálculos do trato urinário, sendo necessários exames de imagem apropriados para a sua exclusão. O exame do sedimento urinário mostra-se útil para distinguir as causas glomerulares da hematúria das não glomerulares. Nas crianças, a glomerulonefrite pós-infecciosa (estreptocócica) pode manifestar-se na forma de urina escura ou enegrecida, podendo ser confundida com a NIgA. Entretanto, o momento de ocorrência da hematúria em relação à faringite fornece indícios diagnósticos. A hematúria ocorre consistentemente em 7 a 14 dias após a infecção estreptocócica, em contraposição com a hematúria sinfaringítica que caracteriza a NIgA. Pode ocorrer hematúria macroscópica episódica, frequentemente em associação a infecções respiratórias superiores bem como a doenças glomerulares familiares (doença da membrana basal fina ou síndrome de Alport).

A nefrite lúpica é outra doença glomerular associada ao depósito proeminente de IgA mesangial. O lúpus pode ser diferenciado da nefropatia pela IgA por meio do depósito mais intenso de IgG em comparação com a IgA bem como pela deposição típica de C1q, pela positividade à imunofluorescência tipo *full house* característica para a IgA, IgG, IgM, C1q e C3, assim como pelos sinais sorológicos e clínicos do lúpus.

► Tratamento

O diagnóstico de NIgA não justifica necessariamente o uso de terapia imunossupressora, visto que muitos pacientes apresentam um bom desfecho sem tratamento. A decisão de tratar depende da identificação dos pacientes com probabilidade de evoluir, tendo base aspectos prognósticos adversos. Os pacientes com proteinúria leve (< 500 mg/dia), função renal e pressão arterial normais podem ser tratados de modo conservador, com rigorosa monitoração (a cada 6 meses). Os pacientes com função renal normal (creatinina < 1,5 mg/dL) e graus maiores de proteinúria (500 a 1.000 mg/dia) podem ou não beneficiar-se de outras terapias. Todos certamente necessitam de um controle ótimo da pressão arterial (com meta de < 130/80). Muitas autoridades acreditam que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), isoladamente ou em combinação, devem ser utilizados para otimizar a pressão arterial e diminuir a proteinúria na maioria dos pacientes com NIgA.

Devido à associação observada entre infecções do trato respiratório superior e hematúria macroscópica na NIgA, a tonsilectomia foi proposta como maneira de prevenir a progressão da doença. Os resultados são, na melhor das hipóteses, divergentes, com falta de evidências convincentes mostrando preservação prolongada da função renal. Todavia, nos pacientes com episódios recorrentes de amigdalite grave associados à hematúria macroscópica, a tonsilectomia é razoável.

O uso de óleos de peixes ricos em ácidos graxos ômega-3 bem como ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) em grandes doses (12 g/dia) pode ser benéfico. Esses óleos podem

ter efeitos anti-inflamatórios e retardar a lesão renal ao diminuir a agregação plaquetária bem como competir com o ácido araquidônico, produzindo prostaglandinas e leucotrienos biologicamente menos inflamatórios. Os estudos clínicos com óleos de peixe na NIgA levaram a resultados divergentes. Alguns estudos clínicos controlados randomizados mostraram uma preservação significativa da função renal com o decorrer do tempo em comparação com pacientes tratados com placebo, e outros não conseguiram demonstrar qualquer benefício. Tendo em vista a sua potencial eficácia e ausência de toxicidade, o óleo de peixe em altas doses é frequentemente utilizado em combinação com a terapia com IECA/BRA em pacientes com proteinúria (> 1 g/dia) e/ou comprometimento leve da função renal. Em alguns países, são utilizadas combinações de dipiridamol e varfarina (com ou sem agentes imunossupressores concomitantes) pelos seus efeitos antiproliferativos e antitrombóticos. Foi constatado que o dipiridamol inibe a proliferação mesangial *in vitro*.

Pode ser necessária uma prova terapêutica com corticosteroides (6 meses) nos pacientes com NIgA que apresentam proteinúria significativa (apesar da inibição da angiotensina) e função renal normal. Em um estudo clínico controlado randomizado, o acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados com corticosteroides durante 6 meses (pulso de 1,0 g de metilprednisolona no início dos meses 1, 3 e 5, com prednisona oral contínua, 0,5 mg/kg em dias alternados) mostrou a melhora da sobrevida renal e diminuição da proteinúria nos pacientes tratados em comparação com os controles. Todavia, os pacientes com o comprometimento da função renal e alterações patológicas mais graves na biopsia renal parecem responder de modo menos favorável aos esteroides como único medicamento. Entretanto, existem duas formas de NIgA nas quais o uso de prednisona é claramente indicado como tratamento inicial. Os pacientes com síndrome nefrótica e achados histológicos característicos da doença por lesão mínima (alterações glomerulares mínimas na microscopia óptica e fusão difusa dos pedicelos na microscopia eletrônica) tipicamente apresentam remissão com o uso de corticosteroides. Além disso, os pacientes com manifestações clínicas ou patológicas de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) também podem beneficiar-se da terapia com esteroides em associação com outros agentes.

Os agentes citotóxicos [ciclofosfamida a curto prazo, seguida de manutenção com prednisona mais azatioprina ou micofenolato de mofetila (MMF)] podem ser indicados aos pacientes com doença rapidamente progressiva, porém com nível de creatinina inferior a 3 mg/dL. A melhora obtida com esses esquemas mostra-se menos provável quando o nível plasmático de creatinina é superior a 2,5 a 3 mg/dL, considerado como tendo ultrapassado o “ponto sem retorno”.

O MMF foi utilizado em pelo menos cinco estudos clínicos, alguns deles duplo-cegos e randomizados. Os resultados são divergentes, com desfechos favoráveis ou nenhum benefício do tratamento, achados que podem depender da população estudada.

Para os pacientes que evoluem para a DRT, o transplante renal constitui uma terapia apropriada. Evidências histológicas de depósito de IgA são relatadas em 30 a 60% dos aloenxertos em 10 anos, e ocorre perda de 5 a 10% dos aloenxertos afetados devido à doença progressiva. Os esquemas imunossupressores atuais, que incluem ciclosporina, tacrolimo e MMF, não modificaram a taxa de recidiva.

► Prognóstico

A evolução da NIGa é altamente variável. Certos fatores podem estar associados a um prognóstico renal sombrio, como sexo masculino, ausência de hematuria macroscópica, níveis séricos elevados de creatinina por ocasião da biopsia, além de maior gravidade da hipertensão e proteinúria (exceto quando a proteinúria está associada a uma lesão semelhante à lesão mínima). De forma análoga, as elevações do nível sérico de creatinina e hematuria em 1 ano após a biopsia renal constituem fatores preditivos de um desfecho sombrio.

Foi estimado que a DRT ocorre em 15% dos casos em 10 anos e 20 a 40% em 20 anos, embora isso provavelmente reflita uma tendenciosidade na seleção por acompanhamento dos pacientes que apresentam doença mais grave. Muitos pacientes exibem um declínio progressivo muito lento da função renal no decorrer de 10 a 20 anos.

Alexopoulos E: Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:341.

Ballardie FW: IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1041.

Donadio JV, Grande JP: The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24:225.

Julian BA, Novak J: IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:171.

Maes BD *et al.*: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842.

Samuels JA *et al.*: Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:177.

Xie Y *et al.*: Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004;65:1135.

de IgA que acomete os pequenos vasos e envolve a pele, intestino e glomérulos, estando associada a artralguas ou artrite”. Há muitas evidências sugerindo que a PHS e NIGa constituem um espectro de apresentações clínicas de distúrbios semelhantes, em que a PHS representa a forma sistêmica da NIGa. Tanto a PHS quanto a NIGa podem ocorrer consecutivamente no mesmo paciente, e cada uma delas é descrita em gêmeos idênticos. Ambas as doenças apresentam anormalidades imunológicas e achados histológicos renais semelhantes. Além disso, é comum obter uma história de infecção recente ou simultânea (dos tratos respiratório superior, gastrointestinal ou urinário) em crianças que apresentam tanto PHS quanto NIGa.

A PHS pode ocorrer em qualquer idade, porém acomete preferencialmente indivíduos entre 5 e 15 anos. Trata-se da causa mais comum de vasculite sistêmica aguda em crianças, com incidência estimada de 10 a 20 casos por 100.000 crianças por ano. Nos adultos, a incidência anual é bem menor (1,3 a 1,4/100.000), com idade média de apresentação de cerca de 50 anos.

O comprometimento renal varia conforme os critérios diagnósticos empregados e o método de detecção renal. Nas crianças, a nefrite (NPHS) manifesta-se em 20 a 40% dos casos, ocorrendo mais frequentemente nos adultos (50 a 85%).

► Patogenia

Existem lacunas significativas na compreensão da patogenia da PHS, embora as anormalidades na IgA desempenhem um papel central. Verifica-se uma elevação nos níveis séricos de IgA1 polimérica e imunocomplexos contendo IgA1. O depósito de imunocomplexos contendo IgA1 está associado a uma vasculite sistêmica de pequenos vasos e lesão capilar. A ativação do complemento, a das plaquetas bem como a liberação de citocinas e fatores de crescimento podem contribuir para a patogenia. Não se sabe por que isso leva a uma vasculite sistêmica e a manifestações extrarrenais na PHS e não na NIGa isolada. A menor galactosilação da IgA1 parece estar correlacionada à nefrite, visto que os pacientes com PHS, porém sem nefrite, apresentam a glicosilação normal da IgA1.

Vários agentes infecciosos (varicela, HIV, parvovírus B19, vírus das hepatites A e B, micoplasmas, estreptococos do grupo A, vírus Epstein-Barr e enterite pelo *Campylobacter*) bem como outros fatores (medicamentos, vacinas e picadas de insetos), têm sido associados à PHS, porém não foi comprovada nenhuma relação causal. O ANCA IgA também foi encontrado em alguns pacientes com PHS, porém o seu papel patogênico e importância clínica não estão bem-esclarecidos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A apresentação clínica clássica consiste em púrpura palpável (observada na maioria dos casos), poliartralguas (75 a 80% dos casos) e dor abdominal (50 a 75% dos casos). Os sinais e sintomas, que podem ocorrer em qualquer sequência e qualquer momento no curso de vários dias a semanas, refletem a vasculite leucocitoclástica sistêmica. As lesões cutâneas aparecem habitualmente em agrupamentos de púrpura palpável nos

PÚRPURA DE HENOC-SCHÖNLEIN



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) constitui a forma multissistêmica da nefropatia pela IgA primária.
- Trata-se de uma forma de vasculite leucocitoclástica, com depósitos imunes de IgA dominante afetando os pequenos vasos da pele, articulações, sistema gastrointestinal e rim.
- É mais comum nas crianças.
- A tétrade clássica dos sinais e sintomas consiste em exantema, artralguas, dor abdominal e doença renal.

► Considerações gerais

A púrpura de Henoch-Schönlein, conforme definida pela International Consensus Conference on Nomenclature of Systemic Vasculitides, é “uma vasculite com depósitos imunes dominantes

membros inferiores e nádegas. O comprometimento gastrointestinal caracteriza-se por dor abdominal em cólica, algumas vezes associada a sangramento gastrointestinal (melena, hematoquezia ou sangramento oculto). O comprometimento articular, que consiste em artralgias ou artrite franca, limita-se aos joelhos e tornozelos, bem como não produz deformidade permanente. Além disso, podem ocorrer manifestações pulmonares, neurológicas, geniturinárias e cardíacas.

As manifestações renais podem surgir em poucos dias ou até várias semanas após o início da apresentação clínica da PHS, porém raramente precedem os outros componentes importantes da doença. Os achados renais consistem em hematúria (microscópica ou macroscópica), proteinúria e provas de função renal anormais.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais são inespecíficos. Os testes de coagulação e contagens de plaquetas mostram-se normais apesar de lesões purpúricas pronunciadas. O nível plasmático de creatinina pode estar normal ou elevado. Os níveis séricos de complemento encontram-se normais, e as crioglobulinas são ausentes. Os níveis séricos de IgA podem se mostrar elevados, porém a determinação dos níveis de IgA não é diagnóstica nem está correlacionada com a gravidade da doença. O exame de urina nos indivíduos afetados revela sangue e proteína, frequentemente leve (< 500 mg/dia), mas que pode se encontrar na faixa nefrótica. Tipicamente, o sedimento urinário apresenta cilindros hemáticos e celulares compatíveis com a nefrite.

A confirmação do diagnóstico requer a identificação do depósito tecidual de IgA na pele ou rim. A biópsia renal, a mais invasiva das duas opções, é geralmente reservada aos pacientes com diagnóstico incerto ou evidências de comprometimento renal mais grave. A biópsia das lesões cutâneas revela vasculite leucocitoclástica com necrose da parede vascular e acúmulo perivascular de células inflamatórias, principalmente leucócitos polimorfonucleares e células mononucleares circundando os capilares e vênulas pós-capilares da derme. A imunofluorescência revela a IgA. Em alguns casos, esses achados podem ser encontrados em áreas de pele que parecem não estar acometidas.

Nas biópsias renais, os achados histológicos assemelham-se aos da NIGA. É típica a presença de glomerulonefrite mesangio-proliferativa, embora alguns casos exibam um padrão membranoproliferativo. As lesões glomerulares necrosantes, proliferação endocapilar difusa, crescentes e depósitos de fibrina são mais frequentes na NPHS do que na NIGA. A microscopia de imunofluorescência demonstra o depósito granuloso característico da IgA no mesângio, indistinguível do observado na NIGA. Na microscopia eletrônica, os depósitos elétron-densos mostram-se espalhados por todo o mesângio. Em alguns pacientes, verificam-se depósitos proeminentes de IgA na parede capilar e, em certas ocasiões, depósitos subepiteliais.

▶ Diagnóstico diferencial

Nas crianças, a tríade característica de exantema bem como comprometimentos articular, gastrointestinal e renal torna habitualmente a síndrome de PHS claramente identificável. Os

distúrbios da coagulação, embolia séptica e infecções (meningococemia, gonococemia e riquetsiose) podem simular os achados da PHS. Qualquer um dos quatro sinais ou sintomas principais pode ser encontrado antes dos outros, o que pode levar a avaliações incorretamente direcionadas (a dor abdominal isoladamente pode ser confundida com colecistite, apendicite e infarto intestinal).

O diagnóstico diferencial é muito mais amplo nos adultos, sendo preciso distinguir a PHS das outras formas de vasculite, como a vasculite dos pequenos vasos pauci-imune, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico (LES), crioglobulinemia e vasculite de hipersensibilidade. As características clínicas e histológicas em associação a testes sorológicos para ANCA, anticorpos antiMBG, crioglobulinas, hepatites B e C, anticorpo antinuclear (FAN) e níveis de complemento estreitam o diagnóstico.

▶ Tratamento

Nos pacientes com função renal normal, o tratamento costuma ser de suporte. Existem dados limitados disponíveis para definir o tratamento ideal em pacientes com o comprometimento renal. A maioria dos pacientes não necessita de terapia específica, visto que a remissão espontânea é comum. Todavia, em pacientes com insuficiência renal rapidamente progressiva causada por nefrite crescência, a terapia agressiva, utilizando metilprednisolona em pulsos de altas doses em associação a ciclofosfamida, seguida de prednisona oral para diminuir o processo inflamatório, pode ser benéfica. Continua havendo incerteza quanto à duração ideal do tratamento. Outros esquemas empregados com resultados variáveis incluem azatioprina, dipiridamol, uroquinase, imunoglobulina e plasmáfereze. Existem relatos informais de redução da PHS persistente (exantema purpúrico, hematúria e proteinúria) com óleo de peixe em combinação com IECA, bem como combinações de ciclosporina A/esteroides. São necessários estudos clínicos randomizados prospectivos para avaliar a real eficácia de qualquer um desses agentes.

▶ Prognóstico

Na maioria dos pacientes, a PHS é uma doença limitada, caracterizada pela resolução espontânea das manifestações e por prognóstico favorável. Cerca de 33 a 50% dos pacientes sofrem uma ou mais recidivas dos sintomas, habitualmente em 6 semanas; todavia, a recidiva pode ocorrer em até 3 a 7 anos.

Tipicamente, ocorre a resolução da hematúria e proteinúria transitórias em vários meses. A recuperação espontânea também pode ocorrer em pacientes com grave comprometimento renal, como insuficiência renal aguda e proteinúria na faixa nefrótica. A incidência do comprometimento renal a longo prazo varia entre as diferentes séries na literatura. Nas crianças, a sobrevida renal é, em geral, mais de 95% em 15 anos. Nos adultos, o prognóstico da NPHS pode ser mais grave que o das crianças, e até 30% dos adultos exibem um declínio crônico da taxa de filtração glomerular, com progressão para a DRT. A síndrome nefrótica, proteinúria persistente, elevação dos níveis de creatinina na apresentação crescentes extensos (> 50%) e doença tubulointersticial avançada na biópsia renal estão associados a um prognóstico renal mais grave.

Pode ocorrer doença renal recorrente nos transplantes renais. Recidivas histológicas da NPHS podem ser observadas em até 50% dos transplantes renais, estando associadas à doença clínica em 20% e à perda do enxerto em 9% dos casos. A perda do enxerto pode ser mais provável em pacientes que tiveram doença inicial agressiva com rápida progressão para a DRT, submetidos a transplante com doadores vivos relacionados ou quando ainda clinicamente ativos.

Dixit M *et al.*: Managing Henoch–Schönlein purpura in children with fish oil and ACE inhibitor therapy. *Nephrology* 2004;9:381.

Kawasaki Y *et al.*: Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch–Schönlein nephritis: a clinical and histopathological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:858.

Tarshish P *et al.*: Henoch–Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004;19:51.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

Howard Trachtman, MD

28



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Caracterizada por hipocomplementemia persistente.
- ▶ A doença é mais frequentemente primária ou idiopática.
- ▶ Em 50% dos pacientes, a glomerulonefrite membranoproliferativa evolui para doença renal terminal no decorrer de 10 a 15 anos.
- ▶ A prednisona mostra-se efetiva em pacientes pediátricos, mas não existe tratamento de eficácia comprovada para adultos.
- ▶ A doença sofre recidiva após transplante em cerca de 25% dos pacientes.

▶ Considerações gerais

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é o assombro da nomenclatura renal clássica que espalha temor entre residentes e especialistas. Esta doença, descrita pela primeira vez por Renée Habib em 1961, foi associada a uma diminuição dos níveis séricos de complemento em 1965. Desde então, vem sendo reconhecida como causa de doença glomerular grave em pacientes tanto pediátricos quanto adultos do mundo inteiro, representando importante causa de doença renal terminal. É definida pelo seu aspecto histopatológico característico que consiste em tufo glomerular de forma lobulada, hiperplasia glomerular, espessamento da parede capilar e cisão da membrana basal glomerular com duplo contorno (“trilhos de bonde”). No exame ultraestrutural do tecido renal, são observados depósitos elétron-densos na parede capilar, e a localização distinta dos depósitos resulta na classificação da GNMP em tipo I (subendotelial e mesangial), tipo II (por depósitos densos intramembranos) e tipo III (subendotelial, mesangial e subepitelial).

▶ Patogenia

O mecanismo geral do desenvolvimento da doença na GNMP consiste na ativação desregulada das proteínas do

complemento. Em circunstâncias normais, a ativação do complemento, composto de vários fatores quimiotáticos e complexo de ataque à membrana, é deflagrada através da via clássica ou da alternativa. O terceiro componente da cascata, C3, ocupa uma posição central em ambas as vias e é essencial às funções efetoras do sistema. Por conseguinte, diversas proteínas reguladoras são sintetizadas para modular a atividade da C3 convertase (C3bBb) e prevenir as consequências deletérias da ativação ininterrupta do complemento. Essas proteínas incluem os fatores H e I, proteína cofator da membrana (PCM) e fator acelerador de decaimento.

A GNMP é classificada em formas primária e secundária. A patogenia da GNMP está associada à etiologia subjacente da glomerulopatia (Quadro 28.1). Nas formas primárias de GNMP, o mecanismo da doença reside na ativação anormal da cascata do complemento. Estudos detalhados dos componentes da cascata do complemento sugerem que existem três padrões distintos de ativação do complemento nos três tipos de GNMP. Assim, na doença tipo I, o processo é desencadeado pelo depósito de imunocomplexos dentro do glomérulo e participação da via clássica. A fonte dos imunocomplexos não é conhecida na forma idiopática da doença. Esses pacientes apresentam baixos níveis de C3, C4, C6, C7 e/ou C9. A GNMP tipo I está algumas vezes associada a um autoanticorpo imunoglobulina (Ig)G ou IgM circulante, que estabiliza a C3 convertase (p. ex., fator nefrítico C3), resultando, consequentemente, em baixos níveis de C3. Foi também descrito um fator nefrítico C4. Na variante tipo II, a hiperatividade contínua da cascata do complemento envolve uma alça de amplificação na via alternativa, caracterizada principalmente por níveis acentuadamente diminuídos de C3. A ativação anormal do complemento na GNMP também pode ocorrer em consequência de mutações genéticas que resultam em menores níveis de inibidores endógenos do processo, como o fator H, ou devido ao fator nefrítico C3, este último observado na maioria dos pacientes com GNMP tipo II (também denominada doença por depósitos densos). Modelos animais utilizando camundongos e suínos mostraram a importância do fator H na regulação da ativação do complemento e a ocorrência de GNMP, quando os níveis circulantes dessa proteína ficam reduzidos. Convém assinalar que, diferente da

Quadro 28.1 Etiologia da glomerulonefrite membranoproliferativa

Doença primária

Tipo I

Tipo II, doença por depósitos densos

Fator nefrítico C3

Tipo III

Formas genéticas

Defeitos do fator H

Deficiência de C4

Secundária

Infecções

Doença de Lyme

Hepatite B

Hepatite C

Endocardite bacteriana

Hantavírus

Malária

Esquistossomose

Doença hepática crônica

Doença vascular do colágeno

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Outra doença autoimune

Tireoidite/diabetes melito tipo I

Neoplasia maligna

Leucemia linfocítica crônica

Linfoma não Hodgkin

Medicamentos

Fator de estimulação das colônias de granulócitos

Terapia com interferona- α

síndrome hemolítico urêmica, que pode desenvolver-se em pacientes que apresentam defeitos genéticos heterozigóticos no fator H, a GNMP só ocorre em pacientes que exibem mutações homozigóticas. Outra causa genética da GNMP é a deficiência isolada de C4. Por fim, a patogenia da GNMP tipo III parece ter características em comum com a doença tipo I bem como evidências de ativação da via terminal do complemento, com baixos níveis de C3, C5 e properdina. Nos adultos, a forma tipo III ocorre frequentemente em associação com infecção sistêmica, inflamação ou neoplasia. A presença de GNMP tipo III em adultos deve levar a uma pesquisa de um processo sistêmico subjacente como fator etiológico.

As formas secundárias da GNMP podem ocorrer em consequência de várias infecções, como as hepatites B e C, endocardite bacteriana, crioglobulinemia mista, neoplasias malignas, doença vascular do colágeno e doença hepática crônica (incluindo entidades específicas, como deficiência de α_1 -antitripsina). Com efeito, a maioria dos casos de GNMP, particularmente em adultos, é atribuível à hepatite C. As formas genéticas de GNMP raramente são observadas em adultos. Existem outras entidades que ocorrem em rara associação com a GNMP, como doença de Lyme e tireoidite autoimune. Além disso, o uso de alguns

medicamentos mais novos foi associado à GNMP tipo I, como o fator de estimulação das colônias dos granulócitos. Nessas várias circunstâncias, presume-se que haja uma ativação da cascata do complemento mediada por imunocomplexos. Em modelos animais de crioglobulinemia, a hiperexpressão do inibidor do complemento da membrana, o gene relacionado com o receptor de complemento 1/proteína y (Crry), não impede o desenvolvimento de GNMP.

► **Prevenção**

A GNMP é idiopática ou secundária a uma condição subjacente. Não é possível prevenir a primeira categoria de doenças. As causas secundárias podem ser evitadas minimizando a exposição ao agente etiológico ou através de prevenção primária da doença subjacente.

► **Achados clínicos****A. Sinais e sintomas**

A incidência da GNMP é baixa, respondendo por 5 a 30% dos pacientes com síndrome nefrótica de início recente. Mostra-se mais baixa nos adultos do que nas crianças. Vários relatos sugerem que a incidência da GNMP tem declinado nestes últimos 10 a 20 anos. Porém, são necessários estudos epidemiológicos adicionais para esclarecer tal questão. A doença mostra-se geralmente esporádica, e os casos familiares são raros. De modo global, a doença é igualmente prevalente em pacientes de ambos os sexos, porém parece mais comum em pacientes brancos do que em negros.

A GNMP pode se manifestar de várias maneiras, desde hematúria assintomática até glomerulonefrite aguda grave. Nas crianças, a GNMP apresenta-se mais frequentemente como síndrome nefrótica idiopática ou glomerulonefrite aguda, que se assemelha bastante à nefrite pós-infecciosa aguda, sendo responsável por 5 a 10% dos casos pediátricos de síndrome nefrótica de início recente. O perfil da GNMP é distinto daquele da doença por lesão mínima e glomerulonefrite segmentar focal, que acometem mais frequentemente meninos mais novos, visto que é mais comum em pacientes do sexo feminino com mais de 8 anos. A suspeita clínica de GNMP em uma criança com nefrite aguda aumenta quando os níveis de C3 não se normalizam depois do período de observação-padrão de 8 a 12 semanas, ou quando o nível de C4 se mostra diminuído no início da doença, visto que apenas raramente fica reduzido na glomerulonefrite pós-infecciosa aguda. Esses casos respondem por quase 30% dos casos de GNMP, e pode-se verificar uma redução concomitante na taxa de filtração glomerular (TFG). A hipertensão ocorre em 50 a 80% dos casos de GNMP e pode ser grave. Devido à preocupação de que a terapia com corticosteroides possa exacerbar a elevação da pressão arterial e desencadear hipertensão maligna, é aconselhável excluir a GNMP em um paciente de alto risco, como criança do sexo feminino de mais idade, antes de iniciar o tratamento diário com esteroides em casos nos quais esses fármacos podem ser indicados.

Foram descritos alguns pacientes com hematúria glomerular persistente de mais de 6 meses de duração e hipocomplementemia, com GNMP detectada na biópsia renal. Relatos no Japão confirmam a detecção precoce da GNMP em pacientes pediátricos após o achado de hematúria e/ou proteinúria em exames de rastreamento anuais de rotina. Embora tais exames permitam a detecção da doença antes do início de hipertensão significativa, proteinúria e/ou azotemia, a relação custo-benefício desse tipo de programa requer confirmação em outras populações de pacientes. Com efeito, existem até casos de GNMP típica em crianças diagnosticadas devido à hipocomplementemia persistente, na ausência total de qualquer achado urinário. Em pacientes assintomáticos com anormalidades urinárias, a GNMP tipo III tem mais probabilidade de ser detectada do que a doença tipos I ou II.

Nos pacientes adultos, a apresentação clínica pode resultar tão somente do comprometimento renal, com edema, hipertensão ou hematúria macroscópica. Todavia, nos pacientes com doença secundária, os sinais e sintomas habitualmente refletem a causa subjacente. Por conseguinte, os pacientes com crioglobulinemia podem apresentar fraqueza, artralgias acometendo os joelhos, quadris e ombros, assim como lesões vasculíticas palpáveis nas nádegas e membros inferiores. Estes sintomas podem flutuar com o decorrer do tempo. A distribuição da púrpura lembra a de Schönlein. Os pacientes com doença secundária à infecção, neoplasia maligna ou doença vascular do colágeno apresentam manifestações associadas à doença subjacente. É importante assinalar que a GNMP pode constituir a primeira manifestação da hepatite C, visto que os pacientes afetados frequentemente não apresentam evidências clínicas de doença hepática.

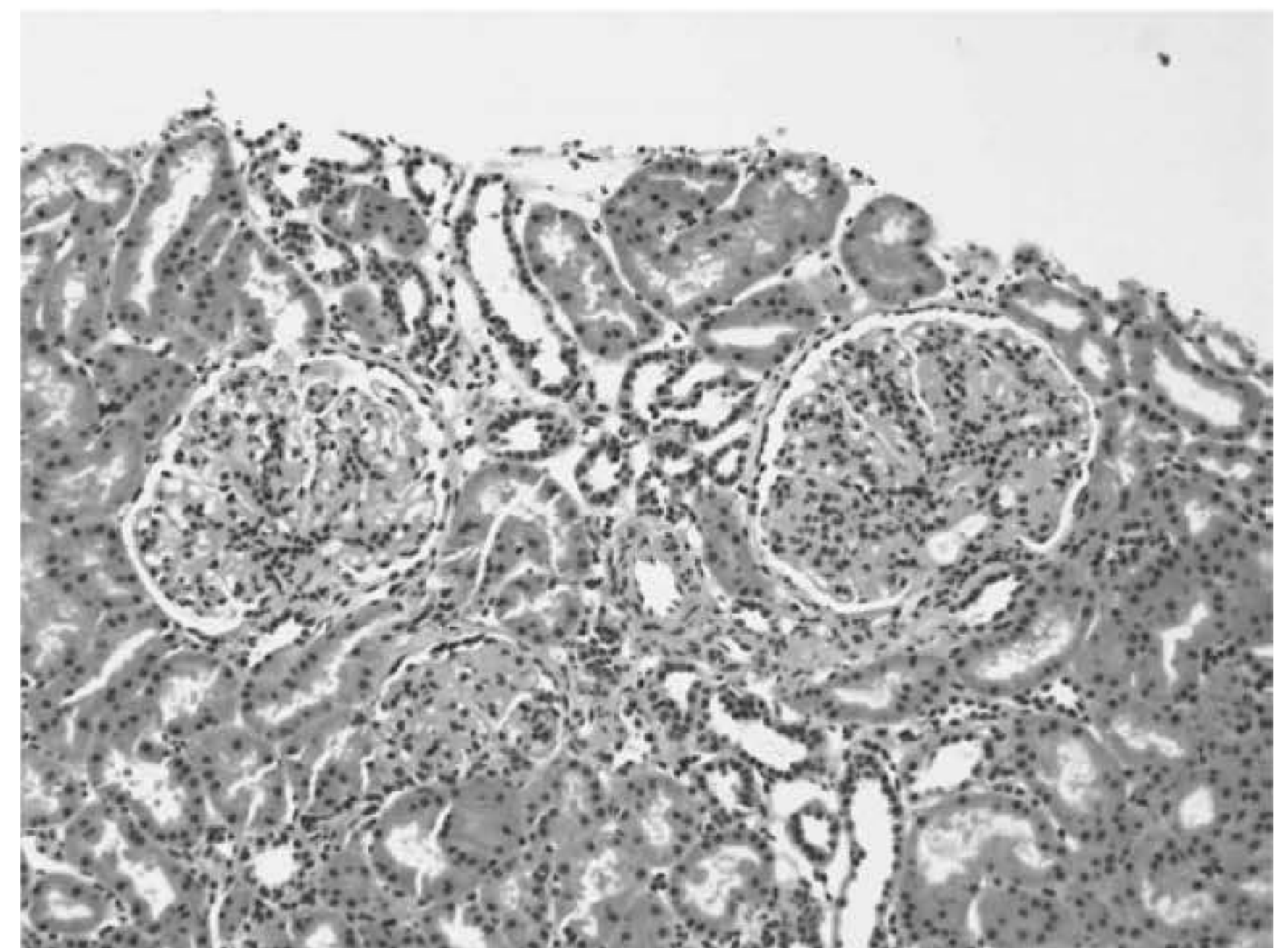
B. Achados laboratoriais

A GNMP caracteriza-se por hipocomplementemia, isto é, redução dos níveis de C3 e CH₅₀, confirmada em 80 a 90% dos pacientes. Nos pacientes com GNMP tipo I, cerca de 40% daqueles que apresentam baixo nível de C3 também têm baixos níveis séricos de C4, achado menos comum em pacientes com GNMP tipos II ou III. Embora os diferentes padrões de níveis circulantes de componentes do complemento já descritos (ver Patogenia) sejam úteis para discriminar os tipos de GNMP, esse exame geralmente não é realizado em laboratórios de análise clínica, só estando disponíveis em certas instituições de pesquisa. A atividade do fator nefrítico C3 é mais comum na doença tipo II, isto é, 60 a 70% dos pacientes, em comparação com 20 a 25% dos pacientes com os tipos I ou III. É interessante assinalar que este autoanticorpo também é detectável em até 50% dos pacientes com formas secundárias de GNMP. Não se sabe ao certo se o fator nefrítico C3 indica maior risco de progressão para a doença renal terminal. O fator nefrítico C3 pode ser determinado em um ensaio hemolítico ou da fase sólida. Em adultos com crioglobulinemia, deve-se efetuar um exame para as hepatites B e C. A sorologia para a hepatite também deve ser avaliada em pacientes pediátricos com GNMP, mesmo na ausência de crioglobulinemia mista. Outras anormalidades

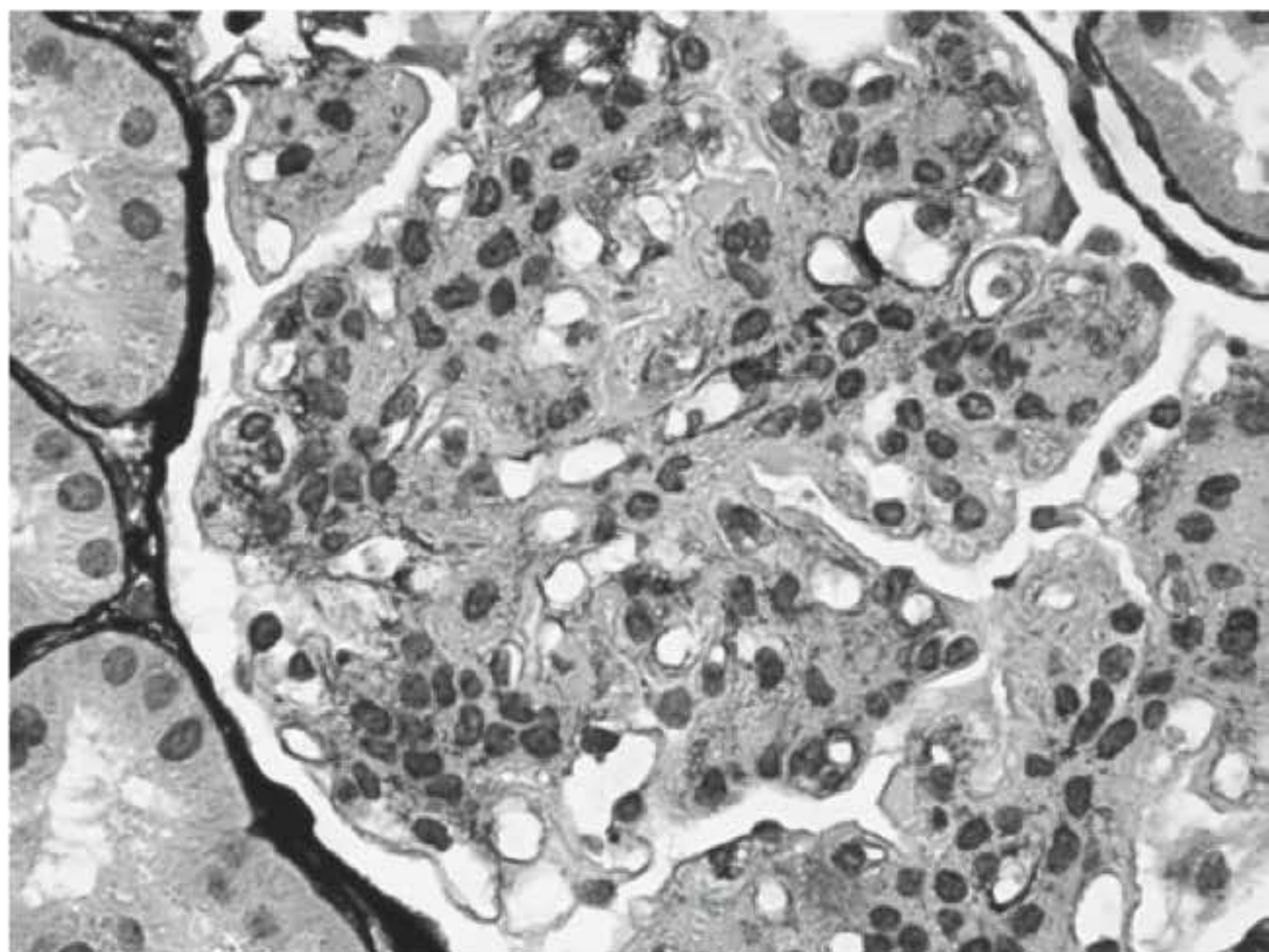
laboratoriais também são observadas, dependendo da doença subjacente.

C. Patologia

A patologia característica na GNMP consiste em proliferação difusa das células mesangiais e endoteliais, espessamento da parede capilar e duplicação da membrana basal glomerular (Fig. 28.1). Conforme a gravidade da doença, pode-se observar a formação de crescentes em uma porcentagem substancial de glomérulos. A hiper celularidade é intensificada pela infiltração do tufo glomerular por leucócitos e monócitos. Podem ser necessários corantes especiais, como metenamina de prata, para visualizar o desdobramento e alargamento da membrana basal glomerular e o tricrômico de Masson para facilitar a localização dos depósitos (Fig. 28.2), o que é importante para classificar os três tipos de GNMP primária — tipo I com depósitos subendoteliais e mesangiais, tipo II com depósitos intramembranosos e tipo III com depósitos subendoteliais, mesangiais e subepiteliais. O Masson também é útil na avaliação da fibrose. Corantes especiais, como a tioflavina T, foram recomendados para detectar os depósitos densos intramembranosos, especialmente nos casos com distribuição focal do material. A extensão do alargamento da membrana basal, considerado por algumas autoridades como decorrente da interposição mesangial na membrana basal, pode constituir um marcador da gravidade da doença, em que os pacientes com alterações difusas apresentam prognóstico mais reservado em comparação com os que exibem anormalidades focais. Por conseguinte, na GNMP tipo I as alterações focais podem representar manifestação precoce da doença e explicar o desfecho mais favorável na resposta ao tratamento. O aspecto histopatológico da GNMP crioglobulinêmica, que constitui a



▲ **Fig. 28.1** Micrografia óptica de um corte renal corado pela hematoxilina e eosina, ilustrando o aspecto lobulado do glomérulo, hiper celularidade difusa e espessamento da parede capilar em paciente com glomerulonefrite membranoproliferativa.



▲ **Fig. 28.2** Micrografia óptica de um corte renal corado pela prata, ilustrando a duplicação clássica da membrana basal glomerular e interposição das células mesangiais em um paciente com glomerulonefrite membranoproliferativa.

variante secundária mais comum em crianças, assemelha-se estreitamente à doença tipo I.

A imunofluorescência é habitualmente positiva para C3, IgG e IgM em uma distribuição mesangial e da parede capilar. Os componentes clássicos da cascata do complemento são observados na GNMP tipo I, mas não na dos tipos II e III. A microscopia eletrônica confirma a localização precisa dos depósitos, isto é, subendoteliais, mesangiais, intramembranosos ou subepiteliais. Os depósitos podem ser numerosos ou escassos, são de densidade homogênea e não têm aparência ultraestrutural definida.

► Diagnóstico diferencial

Outras entidades que precisam ser consideradas em paciente que está sendo avaliado para a GNMP dependem das circunstâncias clínicas. Os pacientes apenas com achados urinários anormais podem apresentar nefrite pós-infecciosa leve, nefrite hereditária ou nefropatia pela imunoglobulina A (IgA). Nos com síndrome nefrítica franca, as possibilidades incluem nefrite pós-infecciosa, nefrite do lúpus, nefrite da púrpura de Henoch-Schönlein e vasculite. A probabilidade dessas últimas duas doenças aumenta em pacientes com exantema, artralgias ou febre. Nos pacientes que apresentam síndrome nefrótica, dependendo da idade, o diagnóstico diferencial deve incluir síndrome nefrótica por lesão mínima, glomeruloesclerose segmentar e focal, bem como nefropatia membranosa. As paraproteinemias (nefropatia de cadeias leves), microangiopatias trombóticas e glomerulonefrite fibrilar podem produzir um quadro histológico que se assemelha ao da GNMP. A não ser no caso da nefrite do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e

da doença renal ateroembólica, o que diferencia a GNMP das outras considerações diagnósticas é a hipocomplementemia persistente.

► Complicações

Os pacientes com GNMP podem desenvolver sequelas relacionadas com as manifestações renais da doença ou da doença subjacente. Assim, os pacientes com nefrite aguda podem apresentar hipertensão grave ou insuficiência cardíaca congestiva. Os pacientes com síndrome nefrótica podem desenvolver infecções locais, peritonite ou eventos tromboembólicos.

Os pacientes com doença tipo II, mais comum em crianças do que em adultos, manifestam lipodistrofia parcial em quase 25% dos casos, caracterizando-se por uma perda gradativa do tecido adiposo subcutâneo na face e em regiões superiores do corpo. Estudos *in vitro* mostram que a adição do fator nefrítico C3 a adipócitos murinos resulta em lise celular através de um processo que requer o fator D e cátions divalentes. Esses achados podem explicar a ligação existente entre a GNMP e a lipodistrofia. O tratamento da lipodistrofia com leptina em pacientes com GNMP durante 4 a 36 meses normaliza a hiperfiltração e reduz a proteinúria. Contudo, as consequências a longo prazo desse tratamento sobre a evolução da doença renal ainda não foram estudadas. Por fim, pode haver outros achados associados em pacientes com GNMP, como defeitos leves dos campos visuais e da visão de cor. A angiografia da retina mostra a neovascularização.

Os pacientes com GNMP em associação à crioglobulinemia podem apresentar lesões cutâneas ulcerativas, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica, hepatomegalia e sinais de cirrose.

► Tratamento

A. Pacientes pediátricos

As crianças com formas primárias de GNMP clinicamente bem e assintomáticas, e que só apresentam anormalidades urinárias mínimas geralmente não necessitam de tratamento agressivo. Esses pacientes podem ser tratados com agentes anti-hipertensivos, especificamente um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina, a fim de reduzir a proteinúria e prevenir a lesão renal progressiva. Entretanto, após a identificação da doença em 1965 e a elucidação do prognóstico sombrio na maioria dos pacientes, foram envidados esforços para implementar o tratamento visando retardar a progressão da GNMP. Os estudos iniciais conduzidos por Clark West e colaboradores no Cincinnati Children's Hospital indicaram que a terapia prolongada em dias alternados com esteroides orais teve impacto favorável sobre a evolução da doença. A experiência com 45 pacientes tratados naquele centro foi resumida em 1986. Esses pacientes receberam prednisona, 60 mg/m² ou 2 a 2,5 mg/kg em dias alternados, durante um período médio de 6,5 anos, com melhor desfecho em comparação com controles históricos ou pacientes tratados em outros centros. Houve resolução da hematúria em

80% dos pacientes, a função permaneceu normal ou melhorou em 73%, e, em 62% daqueles com síndrome nefrótica, foi constatada uma normalização da concentração sérica de albumina. A hipocomplementemia foi corrigida 4 a 12 meses após o início do tratamento na maioria dos pacientes. Todavia, pode persistir em alguns pacientes e não indica necessariamente uma deterioração da histopatologia renal. As biopsias repetidas, realizadas depois de 2 anos de tratamento, indicaram um aumento nas alças capilares patentes e redução da expansão da matriz mesangial. Entretanto, é importante assinalar que houve um aumento da glomerulosclerose a despeito da melhora clínica, o que pode refletir a lesão irreversível de néfrons antes da instituição do tratamento. A eficácia da terapia foi maior em pacientes que iniciaram o tratamento 1 ano após o início da doença. No Japão, onde programas de triagem com exame de urina em estudantes facilitaram a detecção precoce da GNMP, o tratamento prolongado com esteroides em dias alternados (4 a 12 anos), após um pulso de prednisolona ou terapia com ciclofosfamida, produziu remissão e resultou em normalização do exame de urina bem como estabilização da TFG em 15 pacientes, além de proteinúria leve em 4 outros acompanhados durante 10 a 24 anos.

Os achados do tratamento aberto do grupo de Cincinnati foram confirmados em um estudo clínico randomizado conduzido pelo International Study of Kidney Diseases in Children. Oitenta crianças com GNMP (42 com o tipo I, 14 com o tipo II, 17 com o tipo III e 7 sem tipo classificado) foram distribuídas para receber prednisona, 40 mg/m² em dias alternados, ou placebo por um período médio de 41 meses. Todos os pacientes apresentavam proteinúria significativa e TFG > 70 mL/min/1,73 m². Ocorreu falha do tratamento, definido por um aumento de 30% nos níveis séricos basais de creatinina ou por um incremento > 35 μmol/L, em 55% dos pacientes do grupo placebo *versus* 40% dos pacientes tratados com prednisona. Uma análise das tabelas de sobrevida indicou 61% de sobrevida renal em 130 meses nos pacientes tratados com prednisona *versus* 12% nos pacientes tratados com placebo ($p = 0,07$). A resposta foi comparável na GNMP dos tipos I e III. Embora o desfecho tenha sido menos claro na doença tipo II, foi documentada uma resposta ao tratamento mais prolongado com esteroides em dias alternados nesse subtipo.

Com base na referida experiência, recomenda-se que a terapia com esteroides em dias alternados seja administrada a todos os pacientes pediátricos durante pelo menos 2 anos se a TFG estiver bem-preserveda (> 70 mL/min/1,73 m²). Contudo, o impacto benéfico do tratamento em pacientes com doença mais avançada não foi estabelecido. A dose deve ser de aproximadamente 40 a 60 mg/m² em dias alternados. Alguns pesquisadores relataram desfechos satisfatórios em uma pequena série de pacientes tratados com doses mais baixas de esteroides; entretanto, a dose mínima efetiva não foi sistematicamente estabelecida. A necessidade de tratamento prolongado deve ser orientada pela resposta clínica (nível sérico de complemento, grau de hematúria, excreção urinária de proteína e TFG calculada) e avaliação histopatológica renal repetida (depois de 2 anos de tratamento com esteroides, posteriormente durante o tratamento, ou se houver evidências de doença recorrente).

B. Pacientes adultos

1. Terapia com esteroides — Há muita preocupação quanto aos riscos da terapia prolongada com esteroides em adultos. Desta forma, a recomendação médica atual, baseada em evidências, consiste em prescrever esteroides apenas para adultos com síndrome nefrótica ou comprometimento da função renal. O tratamento deve ser mantido durante 6 meses. A terapia pode ser estendida até obter remissão, usando a menor dose possível de esteroides. Os pacientes com achados urinários assintomáticos e aqueles que não respondem aos esteroides devem receber tratamento conservador. Foi demonstrada a eficácia dos inibidores da enzima conversora de angiotensina na redução da proteinúria em pacientes com GNMP.

2. Terapia antiplaquetária e anticoagulante — Foi sugerido que a administração do agente antiplaquetário dipiridamol diminui a velocidade de deterioração da função renal em pacientes com GNMP. Todavia, um estudo de acompanhamento não conseguiu mostrar a eficácia de uma combinação de dipiridamol, ciclofosfamida e varfarina. Em metanálise de cinco estudos de terapia antiplaquetária, não foi percebido qualquer efeito benéfico quando se considerou o momento de início do tratamento em relação ao de aparecimento da doença. Por conseguinte, com base nas evidências atualmente disponíveis, esses tratamentos não são recomendados.

3. GNMP crioglobulinêmica secundária à hepatite C — Em pacientes com hepatite C e GNMP, a terapia com interferona-α durante 6 a 12 meses pode produzir remissão em 60% dos pacientes. Entretanto, a maioria sofre recidiva em 3 a 6 meses. O uso de interferona pegilada e a adição de ribavirina ao esquema podem melhorar a resposta. A prática atual consiste em administrar a combinação de agentes antivirais durante 6 meses e, em seguida, passar para os esteroides em baixa dose, em dias alternados. A remoção das crioglobulinas com criofiltração constitui modalidade experimental que pode servir para remover as crioglobulinas da circulação. Os esquemas posológicos da interferona pegilada e ribavirina são controversos em pacientes com diminuição da função renal. Foram observados efeitos colaterais graves em pacientes tratados com esses agentes, cuja função renal se mostra comprometida.

4. Outros tratamentos — Houve relatos de casos isolados sustentando que a plasmáfese constitui um tratamento útil em pacientes com GNMP idiopática grave e insuficiência renal aguda ou doença de rápida deterioração. Todavia, a resposta não foi uniforme. Além disso, tal modalidade de tratamento é invasiva e de alto custo. Por conseguinte, a plasmáfese não deve ser utilizada de modo rotineiro como tratamento de primeira linha. O micofenolato de mofetila foi tentado em pacientes com GNMP crioglobulinêmica relacionada com a hepatite B. Embora o tratamento tenha produzido uma redução da proteinúria, a replicação viral foi induzida pelo fármaco. Por isso, é aconselhável cautela quando se considera tal agente imunossupressor no tratamento da GNMP. A plasmáfese pode ser útil a curto prazo durante a fase aguda do tratamento em pacientes

com exacerbações vasculíticas graves da crioglobulinemia associada à hepatite C, embora a ativação da hepatite seja uma preocupação.

► Prognóstico

A. Pacientes pediátricos

Em geral, o desfecho a longo prazo dos pacientes com GNMP sem tratamento é reservado. Embora se tenha descrito remissão espontânea em algumas crianças e adolescentes, quase 50% dos pacientes evoluem para a doença renal terminal no decorrer de 10 a 15 anos. A elevação da concentração sérica de creatinina por ocasião do diagnóstico, proteinúria na faixa nefrótica, hipertensão grave, crescentes em > 50% dos glomérulos, fibrose intersticial difusa e atrofia tubular, bem como redução da TFG calculada depois de 1 ano de tratamento constituem indicadores de desfecho sombrio. O prognóstico é pior em pacientes com forma primária *versus* formas secundárias da GNMP. Além disso, a GNMP tipo II pode ter um desfecho a longo prazo mais sombrio em comparação com a doença dos tipos I e III.

Relatos recentes confirmam o prognóstico reservado da GNMP em pacientes pediátricos. Por exemplo, em uma série de 53 indivíduos, de 13 meses a 15 anos, tratados em dois centros ingleses no decorrer de 20 anos, de janeiro de 1980 a dezembro de 1999, o tempo médio de sobrevida renal foi de 12,2 anos. É interessante assinalar que o subtipo histológico, o nível de proteinúria abaixo da faixa nefrótica e o tratamento específico não tiveram impacto sobre o desfecho a longo prazo. Entretanto, a experiência favorável no Japão, onde a GNMP é diagnosticada como resultado de programas de triagem urinária em escolas primárias, sugere que o prognóstico pode ser melhorado após detecção precoce e implementação imediata da terapia com corticosteroides.

B. Pacientes adultos

Embora haja uma preocupação não declarada de que os adultos com GNMP tenham um prognóstico mais grave do que as crianças e adolescentes, o desfecho da GNMP geralmente é comparável em pacientes adultos *versus* pacientes pediátricos. Por conseguinte, 50% dos pacientes evoluem para a doença renal terminal em 5 anos após a realização de biopsia renal diagnóstica, aumentando este percentual para 64% depois de 10 anos de acompanhamento. As características associadas a um prognóstico sombrio assemelham-se às observadas em pacientes pediátricos, como síndrome nefrótica no início, lesões

tubulointersticiais e fibrose intersticial mais extensas, bem como redução da TFG. Existe um argumento convincente a favor do controle ótimo da pressão arterial, de preferência com inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador dos receptores de angiotensina. O tratamento da hepatite C com agentes antivirais antes do envolvimento renal pode modificar a incidência e a história natural da GNMP, à medida que o tratamento é mais comumente implementado.

C. Recidiva pós-transplante

Um dos aspectos mais desanimadores da GNMP primária é a ocorrência de sua recidiva em 20 a 30% dos pacientes submetidos a transplante renal. O risco aproxima-se de 90% naqueles com doença tipo II. O tempo decorrido após o transplante, presença de HLA B8DR3 e doador vivo relacionado podem constituir fatores de risco para a GNMP recorrente. A GNMP da hepatite C também pode sofrer recidiva em transplante ou desenvolver-se *de novo*. É importante diferenciar a GNMP recorrente da nefropatia do aloenxerto, que pode exibir um aspecto histopatológico semelhante. A presença de depósitos imunes aponta para a doença recorrente. Quase 40% dos pacientes com GNMP recorrente sofrem perda irreversível da função do enxerto, o que complica imensamente o problema, visto que a probabilidade de GNMP recorrente aumenta a cada procedimento de transplante subsequente. Não existe tratamento para reduzir esse risco, devendo os pacientes serem tratados em base individual.

Appel GB *et al.*: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease: an update. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1392.

Cansick JC *et al.*: Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2769.

Pickering MC *et al.*: Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. Nature Genet 2002;31:424.

Yanagihara T *et al.*: Long-term follow-up of diffuse proliferative membranoproliferative glomerulonephritis type 1. Pediatr Nephrol 2005;20:585.

WEB SITE

O *web site* www.medicine.uiowa.edu/kidneeds/ é organizado pelo Dr. Richard Smith da University of Iowa e trata da GNMP tipo II. É altamente recomendado por C. Fred Strife, MD, do University of Cincinnati Children's Hospital.

Síndrome de Goodpasture/ doença por anticorpos antimembrana basal glomerular

Sian Finlay, MD, e Andrew J. Rees, MD

29



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Rápida deterioração da função renal com ou sem hemoptise e condensações pulmonares na radiografia de tórax.
- ▶ Hematúria e proteinúria em tiras reagentes e cilindros hemáticos e/ou hemácias dismórficas na microscopia da urina.
- ▶ Anticorpos circulantes dirigidos contra a membrana basal glomerular (MBG).
- ▶ Biopsia renal que mostra glomerulonefrite necrosante focal com depósito linear de imunoglobulina.

▶ Considerações gerais

A doença por anticorpos antimembrana basal glomerular é uma causa rara, porém bem caracterizada, da glomerulonefrite, com incidência de um caso por milhão por ano na população branca. Todas as faixas etárias podem ser acometidas, porém a incidência máxima é observada na terceira década em homens jovens bem como na sexta e sétima décadas em ambos os sexos. A hemorragia pulmonar ocorre mais frequentemente em pacientes mais jovens, e a glomerulonefrite isolada é mais comum em pacientes de mais idade. A doença é definida por anticorpos antiMBG patogênicos dirigidos contra o domínio NC1 da cadeia α_3 do colágeno tipo IV [α_3 (IV)NC1], um componente de algumas membranas basais particulares, como as dos glomérulos e alvéolos pulmonares. Esses anticorpos provocam glomerulonefrite necrosante focal, resultando em formação disseminada de crescentes observados na biopsia renal; clinicamente, o resultado consiste em glomerulonefrite rapidamente progressiva. Quando isso ocorre em associação à hemorragia pulmonar, a condição é conhecida como síndrome de Goodpasture.

A doença ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis expostos a um fator deflagrador ambiental. O tipo HLA influencia fortemente a suscetibilidade; os tipos de HLA DR15 e DR4 pre-dispõem a doença, e HLA DR7 bem como DR1 são protetores.

Os fatores ambientais mostram-se envolvidos tanto no desencadeamento da doença quanto na influência de sua apresentação clínica. Vários relatos descrevem grupos de casos, sugerindo a participação de um agente infeccioso ou outro agente exógeno na patogenia; entretanto, nenhuma causa específica foi identificada. O tabagismo exerce importante influência sobre a extensão da lesão pulmonar, e a hemorragia pulmonar acomete quase todos os fumantes atuais, sendo quase exclusivamente confinada a esse grupo de pacientes. Foi também descrita hemorragia pulmonar após exposição a hidrocarboneto. Além disso, os fatores genéticos afetam a suscetibilidade à doença.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Com frequência, os pacientes apresentam história de mal-estar, artralgia e perda de peso; todavia, estas manifestações são geralmente muito mais leves do que em outras causas da glomerulonefrite necrosante focal, como a vasculite sistêmica associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). A anemia é comum, podendo ser sintomática mesmo em pacientes com hemoptise mínima. Os principais sintomas clínicos estão relacionados com a hemorragia pulmonar ou à insuficiência renal. A gravidade da hemorragia pulmonar varia, pode incluir desde hemoptise mínima até hemorragia potencialmente fatal com insuficiência respiratória. Tipicamente, a hemoptise é intermitente no início, podendo ocorrer de modo espontâneo ou ser precipitada por infecções intercorrentes ou sobrecarga hídrica. Existe pouca correlação entre a gravidade da hemoptise e a quantidade da perda de sangue pulmonar. Os outros sinais clínicos são variáveis, incluindo estertores inspiratórios e respiração brônquica, frequentemente com taquipneia e cianose. Historicamente, a hemoptise tem sido a manifestação inicial mais comum, porém a sua incidência está diminuindo com a prevalência reduzida do tabagismo. Hoje, ocorre em cerca de 50% dos casos. Mesmo nos pacientes com hemorragia pulmonar potencialmente fatal, os pulmões dos que sobrevivem à doença aguda recuperam-se por completo, e não há sintomas pulmonares residuais de anormalidades radiológicas. Histologicamente, verificam-se pouca patologia ou fibrose pulmonar residual.

A doença renal pode ocorrer isoladamente ou em associação à hemorragia pulmonar. O comprometimento renal leve pode melhorar de modo espontâneo; entretanto, ocorrida lesão renal significativa, a melhora é rara, podendo a deterioração ser extremamente rápida. A evolução da função renal normal para a insuficiência renal estabelecida é de menos de 12 h em alguns pacientes. A hematúria microscópica constitui um sinal precoce de patologia renal, e observam-se hemácias dismórficas bem como cilindros hemáticos na urina à medida que a doença progride. Ocorre proteinúria, embora habitualmente modesta ($< 3 \text{ g/l}$). Alguns pacientes apresentam hematúria macroscópica e dor lombar intensa, que frequentemente constituem manifestações de doença muito grave. A oligúria é um sinal prognóstico sombrio.

Sem tratamento, a doença por anticorpos antiMBG quase sempre evolui para a insuficiência renal; entretanto, a síntese dos anticorpos antiMBG é transitória, durando, com frequência, menos de 2 meses. Os pacientes são tratados com agentes citotóxicos e plasmaférese. A recidiva da doença por anticorpos antiMBG é rara, porém tem sido relatada, algumas vezes precipitada por uma infecção ou exposição a agente tóxico. O desfecho nesses casos é geralmente melhor do que com a apresentação original, visto que, com frequência, o diagnóstico é estabelecido mais rapidamente. A doença quase sempre sofre recidiva nos aloenxertos renais realizados quando ainda existem anticorpos antiMBG circulantes; todavia, o transplante é seguro quando os anticorpos não são mais detectáveis. Excepcionalmente o transplante renal pode reiniciar a produção de anticorpos antiMBG, porém esta situação provavelmente ocorre em menos de 1% dos casos. Por conseguinte, o transplante normalmente deve ser adiado e realizado pelo menos 6 meses após o desaparecimento dos anticorpos antiMBG circulantes; os pacientes transplantados devem ser rigorosamente monitorados à procura de alterações no sedimento urinário ou títulos de anticorpos.

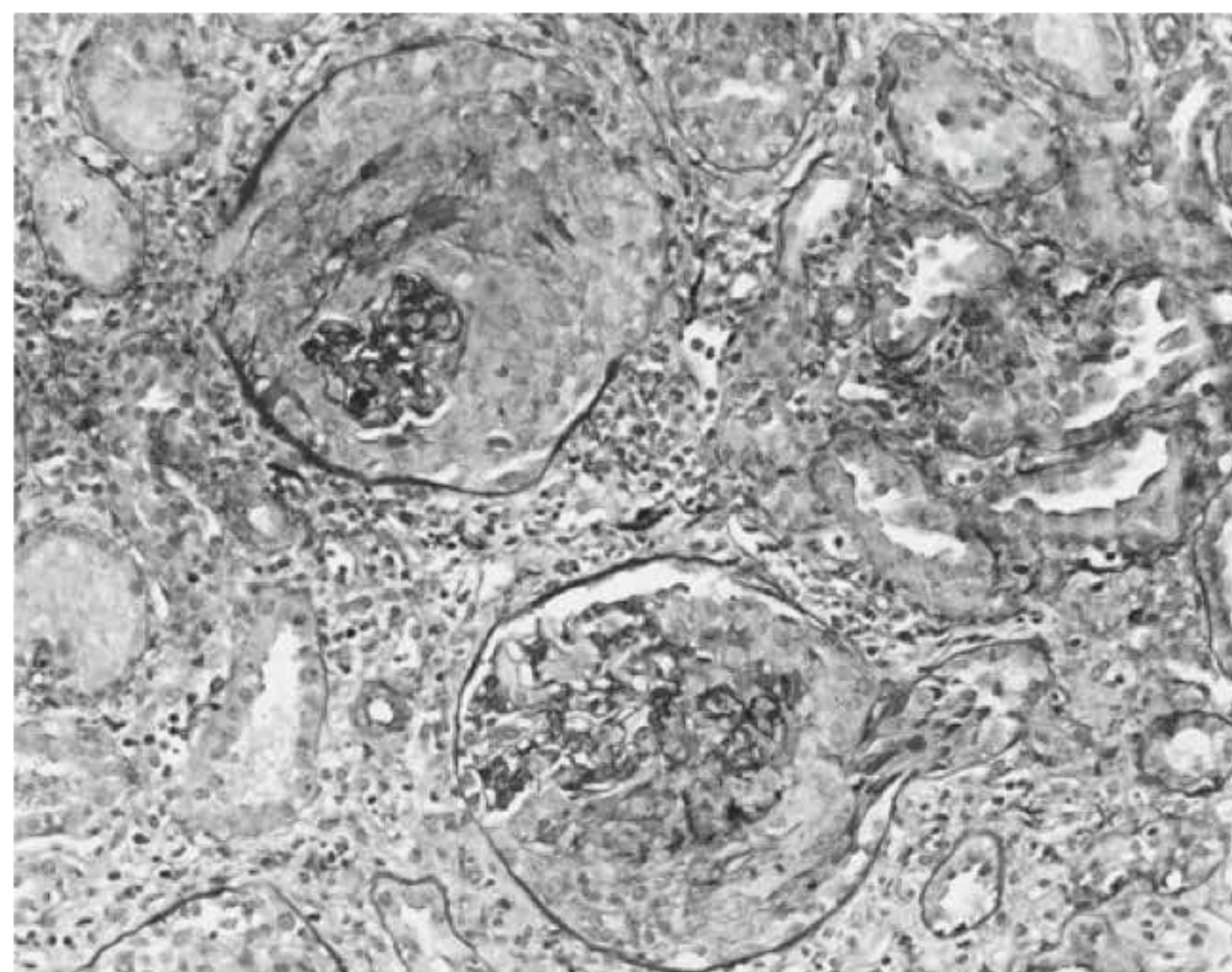
B. Achados laboratoriais

O diagnóstico da doença de Goodpasture depende da detecção de anticorpos antiMBG na circulação ou em biopsia renal. Geralmente, esses anticorpos são detectados com o ensaio de imunoabsorção ligada a enzima (ELISA), podendo os resultados equívocos serem confirmados pelo *Western blotting*. Existe uma correlação bem-definida entre os títulos de anticorpos antiMBG e a gravidade da lesão renal, porém o padrão da doença pulmonar não depende dos títulos de anticorpos.

Outros achados laboratoriais são inespecíficos. A anemia é comum e, com frequência, microcítica e hipocrômica. A exemplo de outros tipos de glomerulonefrite rapidamente progressiva, pode haver evidências de microangiopatia no esfregaço de sangue, embora em grau leve. As anormalidades do sedimento urinário constituem um sinal precoce de patologia renal, sendo com frequência, seguidas de elevações dos níveis séricos de ureia e creatinina com a insuficiência renal.

C. Exames de imagem

As radiografias de tórax podem ser normais ou revelar condensação alveolar nos pacientes com hemorragia pulmonar.



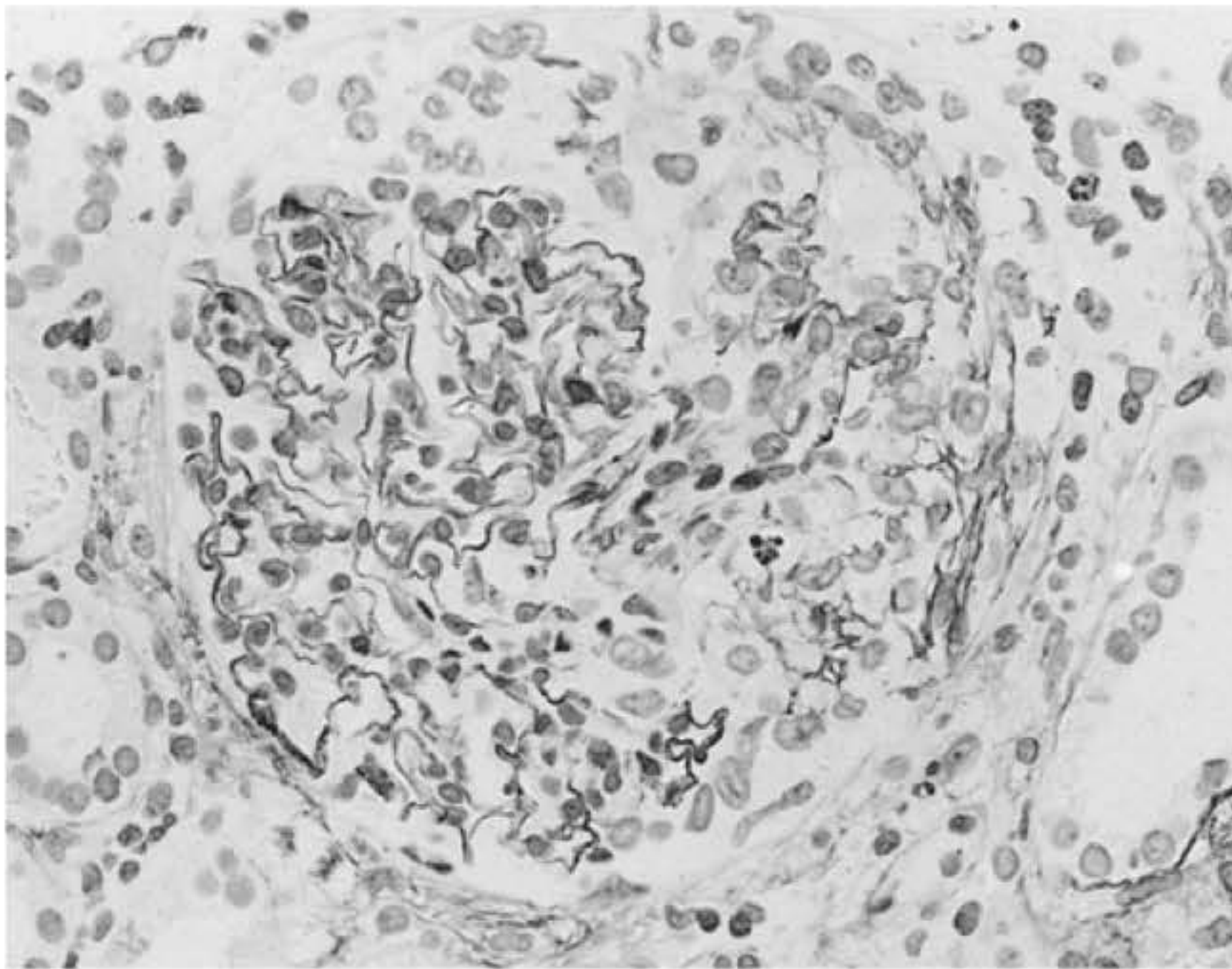
▲ **Fig. 29.1** Biopsia renal de paciente com síndrome de Goodpasture, mostrando dois glomérulos com necrose segmentar, extravasamento de sangue no espaço de Bowman e formação de crescentes. Os túbulos renais contêm cilindros hemáticos, existindo inflamação periglomerular intersticial. Corada com corante de fucsina ácida *orange G* (AFOG).

Tipicamente, há preservação das bases e campos pulmonares superiores, porém pode ser impossível distinguir a hemorragia pulmonar da infecção ou do edema. Todavia, a hemorragia em si não está associada a linhas B de Kerly e não é limitada por fissuras. Tipicamente, as alterações radiológicas aparecem e regredem mais rapidamente do que no caso de infecção (Fig. 29.1).

Não existem anormalidades morfológicas em qualquer tipo de imagem renal, não podendo a aparência observada ser distinguida da de outros tipos de insuficiência renal aguda.

D. Exames especiais

A biopsia renal é essencial no diagnóstico e tratamento na suspeição da doença por anticorpos antiMBG (Fig. 29.2). As alterações histológicas iniciais consistem em expansão mesangial muito pequena e hiperplasia celular, seguidas de glomerulonefrites focal e segmentar, frequentemente com infiltração pronunciada de neutrófilos. Esse quadro progride para glomerulonefrite necrosante focal com a ruptura dos capilares glomerulares e extravasamento de sangue no espaço de Bowman, processo que dá início à formação de crescentes celulares, compostos de células epiteliais parietais e macrófagos. Há algumas evidências experimentais de que os crescentes também podem ser constituídos de células epiteliais viscerais. Estaríamos certos de que este não é o caso na doença de Goodpasture? Tipicamente, todos os crescentes encontram-se no mesmo estágio de evolução, característica que reflete a natureza explosiva da doença e a distingue de outras formas de glomerulonefrite necrosante focal e em crescente. A ligação linear dos anticorpos à MBG é encontrada em todos os pacientes independentemente da gravidade da patologia renal. O anticorpo quase sempre consiste em imunoglobulina (Ig) G;



▲ **Fig. 29.2** Glomérulos de paciente com doença de Goodpasture, mostrando o depósito linear de IgG ao longo da membrana basal glomerular, detectado pelo método da imunoperoxidase.

entretanto, em cerca de 33% dos casos, a IgA ou IgM também são detectadas. Em casos excepcionais, há relatos descrevendo apenas o depósito de IgA ou IgM. O C3 linear é observado em 60 a 70% dos pacientes, porém a sua presença não influencia a gravidade da lesão renal.

► Diagnóstico diferencial

A doença de Goodpasture deve ser diferenciada das outras causas da insuficiência renal e da respiratória agudas combinadas, das quais as mais importantes estão listadas no Quadro 29.1. A detecção de anticorpos antiMBG torna a doença de

Quadro 29.1 Diagnóstico diferencial da insuficiência renal e da respiratória agudas

Doença por anticorpos antimembrana basal glomerular
Edema pulmonar secundário à insuficiência renal aguda de qualquer etiologia
Insuficiência cardíaca grave com hipoperfusão renal e edema pulmonar
Pneumonia grave (especialmente por <i>Legionella</i>) associada à necrose tubular aguda
Vasculite sistêmica — granulomatose de Wegener, poliarterite microscópica, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Churg-Strauss
Outras vasculites — vasculite reumatoide, doença de Behçet e crioglobulinemia
Trombose da veia renal com embolia pulmonar
Envenenamento por paraquat
Microangiopatia trombótica (síndrome hemolítico-urêmica) com síndrome pulmonar aguda

Goodpasture muito provável; todavia, está sendo cada vez mais reconhecido que esses anticorpos também são encontrados em uma pequena proporção de pacientes com glomerulonefrite necrosante focal associada a ANCA. A especificidade dos ANCA na maioria desses pacientes é para a mieloperoxidase, sendo os títulos de anticorpos antiMBG habitualmente mais baixos e mais facilmente suprimidos do que aqueles de pacientes que só apresentam anticorpos antiMBG. A função renal nesse grupo de pacientes pode ser recuperável mesmo se tiverem insuficiência renal grave na apresentação.

► Tratamento

O prognóstico da doença de Goodpasture era muito sombrio antes do desenvolvimento dos modernos esquemas de tratamento, e quase todos os pacientes morriam de insuficiência renal ou hemorragia pulmonar. A constatação de que os anticorpos antiMBG são patogênicos levou à estratégia de tratamento atual, que consiste em plasmáfereze combinada com agentes imunossupressores. À medida que foram desenvolvidos tratamentos mais efetivos, tornou-se evidente que a gravidade da doença por ocasião de sua apresentação era um importante determinante do desfecho final, particularmente no que concerne à recuperação da função renal. Os pacientes com hematúria microscópica e níveis séricos normais de creatinina frequentemente tinham remissão espontânea, porém ainda corriam risco de desenvolver lesão renal devastadora enquanto os anticorpos antiMBG permaneciam na circulação. Em contrapartida, os pacientes que apresentam insuficiência renal oligoanúrica ou dependente de diálise quase nunca recuperam a sua função renal.

Atualmente, a maioria dos centros utiliza protocolos que combinam ciclofosfamida, prednisolona e plasmáfereze. Um esquema típico é apresentado no Quadro 29.2. Todavia, a raridade da condição torna difícil a realização de estudos clínicos controlados randomizados de tamanho adequado. O único estudo clínico controlado de tratamento na doença de Goodpasture mostrou um melhor desfecho com a plasmáfereze do que com a imunossupressão ou uso de esteroides isoladamente, porém utilizou um esquema menos intensivo de plasmáfereze e doses mais baixas de ciclofosfamida do que os de uso comum. Um estudo realizado em Walter Reed não conseguiu mostrar um desfecho significativamente melhor no grupo tratado com plasmáfereze. Todavia, os resultados uniformemente superiores em séries de

Quadro 29.2 Protocolo para o tratamento da síndrome de Goodpasture aguda

Prednisolona, 1 mg/kg/dia VO durante 1 semana; a seguir, reduzir em intervalos semanais para 45, 30, 25, 20, 15, 10 e 5 mg
Ciclofosfamida, 3 mg/kg/dia, sendo a dose arredondada para os 50 mg mais próximos (2 mg/kg em pacientes com mais de 55 anos de idade)
Plasmáfereze diária de 4ℓ com reposição de albumina humana a 5% durante 14 dias ou até a remoção dos anticorpos circulantes. Na hemorragia pulmonar ou quando existe preocupação quanto a sangramento, devem ser administrados 300 a 400 ml de plasma fresco congelado no final de cada tratamento

pacientes tratados com plasmaférese combinada com agentes alquilantes, como ciclofosfamida, fornecem fortes evidências de sua eficiência.

Em geral, a hemorragia pulmonar é controlada em 24 a 48 h, podendo a função renal moderadamente comprometida ser recuperada na maioria dos pacientes (80% dos pacientes com nível de creatinina $< 600 \mu\text{mol}/\ell^*$ exibem uma resposta à terapia). Em contrapartida, a insuficiência renal avançada geralmente não pode ser revertida por qualquer tratamento atual apesar do controle nos níveis de anticorpos antiMBG. Por conseguinte, o risco de tratar pacientes com níveis séricos de creatinina superiores a $600 \mu\text{mol}/\ell$ e nenhuma história de hemorragia pulmonar provavelmente supera os benefícios, de modo que estes pacientes não devem receber tratamento.

Entretanto, existem vários relatos informais de pacientes que recuperaram a função renal apesar da presença de insuficiência renal dependente de diálise na apresentação. Esses pacientes tendem a fornecer uma história curta de rápido declínio da função renal, e a biopsia renal revela alterações inesperadamente leves ou muito recentes, com menos crescentes do que o previsto. Por conseguinte, deve-se considerar o tratamento agressivo apesar da insuficiência renal avançada em pacientes desse tipo, e a realização de uma biopsia renal desempenha papel primordial na avaliação. A necessidade de transplante renal precoce nos casos em que a diálise regular seria particularmente difícil fornece outro motivo para o tratamento agressivo apesar da insuficiência renal. Os esquemas de plasmaférese reduzem a duração da síntese dos anticorpos antiMBG em até 1 ano.

Os pacientes tratados com agentes imunossupressores e plasmaférese necessitam de monitoração muito cuidadosa, particularmente na insuficiência renal grave. A DL_{CO} , uma medida da capacidade de difusão do pulmão, encontra-se acentuadamente elevada na hemorragia pulmonar, podendo ser usada no estabelecimento do diagnóstico. Podem ocorrer pequenas reduções da DL_{CO} bem antes da resolução da doença. As soluções de albumina utilizadas como líquido de reposição para a plasmaférese apresentam alta concentração de sódio. Por conseguinte, a plasmaférese está associada a uma carga de sódio, podendo resultar em acúmulo de líquido e edema pulmonar. Por esse motivo, os pacientes precisam ser cuidadosamente monitorados quanto à sobrecarga hídrica. O uso de agentes imunossupressores também deve ser monitorado de modo assíduo. A cuidadosa

monitoração do hemograma completo é essencial, devendo a ciclofosfamida ser interrompida se a contagem de leucócitos cair para menos de $3,5 \times 10^9/\ell$. O progresso também pode ser avaliado pela determinação da creatinina sérica, hemoglobina e títulos de anticorpos antiMBG, bem como por radiografias seriadas de tórax e estimativa da DL_{CO} . Estudos recentes documentaram taxas de sobrevivência de 1 ano de 79 a 93%.

► Prognóstico

A síndrome de Alport é uma doença glomerular herdada, causada por mutações dos genes codificadores das cadeias α_3 , α_4 e α_5 do colágeno, que juntas formam a rede de colágeno nos capilares glomerulares. Consequentemente, a MBG carece destas cadeias de colágeno. Em geral, a doença evolui para a insuficiência renal, e, após a realização de transplante renal, os pacientes com síndrome de Alport correm risco de desenvolver anticorpos dirigidos contra as cadeias α normais no aloenxerto renal. O aparecimento transitório de baixos títulos de anticorpos antiMBG é muito comum, e um pequeno número de pacientes (3 a 5%) desenvolve glomerulonefrite necrosante focal com crescentes no aloenxerto renal. A causa clínica e características morfológicas são indistinguíveis daquelas da doença por anticorpos antiMBG nos rins nativos. O tratamento é idêntico, porém o desfecho é sombrio. A recidiva nos enxertos subsequentes é a norma, ocorrendo habitualmente em vários dias. É importante assinalar que os anticorpos antiMBG são dirigidos contra a cadeia α que sofreu mutação, mais comumente a cadeia α_5 . Por conseguinte, a maioria dos pacientes transplantados com síndrome de Alport apresenta anticorpos anti α_5 em lugar de anti α_3 , e estes anticorpos não são adequadamente detectados nos ensaios-padrões de ELISA antiMBG. Todavia, a perda de aloenxertos renais devido à síndrome de Goodpasture *de novo* em pacientes com síndrome de Alport é incomum. A recidiva da síndrome de Goodpasture será rara se o aloenxerto for realizado quando os títulos de anticorpos antiMBG já não estiverem mais presentes.

Browne G *et al.*: Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int* 2004;65:675.

Levy JB *et al.*: Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033.

* N.R.T.: aproximadamente 7 mg/dℓ.

Glomerulonefrite pós-infecciosa

30

Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD, e Sergio Mezzano, MD

Este capítulo trata da nefrite associada a infecções bacterianas. Várias infecções bacterianas estão associadas a doença renal, entre as quais se destacam infecções pelo *Streptococcus* (grupos A e C), *Staphylococcus* (*aureus* e *epidermidis*), *Salmonella* (*typhi* e *paratyphi*), *Treponema pallidum* e *Brucella abortus sui*. Nossa discussão é limitada a três entidades patológicas: glomerulonefrite pós-estreptocócica, glomerulonefrite associada à endocardite infecciosa e glomerulonefrite associada a *shunts* atrioventriculares infectados.

GLOMERULONEFRITE PÓS-ESTREPTOCÓCICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Síndrome nefrítica aguda (hematúria, edema, hipertensão e \pm oligúria), em certas ocasiões síndrome nefrótica e, raramente, azotemia rapidamente progressiva.
- ▶ Ausência de evidências de doença sistêmica.
- ▶ Infecção estreptocócica recente (sorologia ou cultura).
- ▶ Redução do nível sérico de complemento (CH_{50} e C3).

▶ Considerações gerais

A incidência da glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (GNDA*) diminuiu radicalmente na maioria dos países industrializados. A sua associação com o alcoolismo em pacientes adultos foi observada na Europa central. Todavia, em outros países, como Cingapura, Trinidad e Venezuela, a etiologia pós-estreptocócica constitui o fator causal em mais de 70% das crianças internadas com glomerulonefrite. O motivo dessas variações geográficas na epidemiologia pode incluir a acessibilidade ao atendimento médico precoce e tratamento antibiótico devido a melhorias no

padrão de vida. Além disso, a falta de higiene e condições sanitárias prevalente em países subdesenvolvidos pode predispor a uma resposta do tipo Th1 (característica da GNDA) diferente da resposta Th2, que tende a favorecer a doença por lesão mínima nos países industrializados com melhor padrão de higiene. A GNDA ocorre de modo esporádico, em grupos de casos ou em epidemias após infecções estreptocócicas da garganta ou pele. Todas as epidemias originais foram causadas por estreptococos do grupo A; entretanto, a grande epidemia mais recente decorreu do consumo de leite e queijo não pasteurizados de vacas com mastite causada pelo *Streptococcus zooepidemicus**.

Os estreptococos dos tipos M 47, 49, 55 e 57 constituem frequentemente os agentes etiológicos da nefrite associada à piodermite, e os tipos 1, 2, 4 e 12 correspondem a infecções estreptocócicas das vias respiratórias superiores que causam nefrite. Existe ampla variabilidade na incidência da nefrite após infecção estreptocócica nefritogênica, porém a incidência entre irmãos é perto de 40%, o que indica predisposição familiar à doença; todavia, não foi encontrado marcador genético de suscetibilidade para a GNDA.

A GNDA é uma doença mediada por imunocomplexos. Mecanismos imunes tanto humorais quanto celulares estão envolvidos. Imunocomplexos formados na circulação ou *in situ* induzem à ativação local do complemento (de preferência pela via alternativa) e do sistema da coagulação (ativação e consumo das plaquetas), bem como o recrutamento de células inflamatórias. A infiltração de linfócitos T auxiliares constitui uma característica precoce, tendo sido mostrados maiores níveis de interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral (TNF)- α e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Além disso, há evidências de reatividade autoimune atribuída, em parte, à dessialização de componentes normais induzida pela neuraminidase. Foi mostrada a presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), crioglobulinas, títulos séricos do fator reumatoide, C3eNef e depósitos renais de anti-imunoglobulina (Ig) G. Essas manifestações de reatividade autoimune possuem importância clínica

* N.R.T.: glomerulonefrite difusa aguda.

* N.R.T.: ocorrida no Brasil, na localidade de Nova Serrana (MG).

indefinida, exceto pela demonstração do ANCA, mais frequente nos casos de maior gravidade.

A natureza do antígeno estreptocócico nefritogênico continua sendo controvertida. No momento, o receptor de plasmina estreptocócico [receptor de plasmina associado à nefrite (NAPlr) ou gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) bem como o precursor de zimogênio e exotoxina B catiônica estreptocócico (SPE B) estão sendo ativamente investigados. Foi constatada uma resposta dos anticorpos séricos a esses antígenos em 70 a 90% dos pacientes, e tanto a GAPDH quanto o SPE B foram detectados em amostras de biópsia renal obtidas no início da evolução da doença. Os estudos multicêntricos realizados mostram que o título de anticorpos antizimogênio constitui o melhor marcador de infecção estreptocócica nefritogênica. Recentemente, foram obtidas evidências de colocalização do NAPlr e da atividade semelhante à plasmina glomerular, sugerindo que a capacidade de ligação à plasmina desempenha um papel patogênico crítico na GNDA.

A GNDA induz à imunidade protetora prolongada com base na demonstração de que a ocorrência de ataques repetidos da doença é extremamente rara.

► Achados clínicos

A GNDA é, em geral, uma doença de crianças e adolescentes, sendo a maior incidência observada em pacientes entre 4 e 15 anos. Menos de 5% dos pacientes têm menos de 2 anos, e cerca de 10% na maioria das grandes séries têm mais de 40 anos.

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico de GNDA requer a demonstração de infecção estreptocócica precedente em paciente com glomerulonefrite aguda. Pode ocorrer nefrite 7 a 15 dias após amigdalite estreptocócica e 4 a 6 semanas após o impetigo. Não é raro que a piodermite ativa tenha regredido por ocasião do desenvolvimento da GNDA, embora haja sinais reveladores de infecção antiga, tais como cicatrizes e manchas na pele. Com frequência, o impetigo complica a escabiose, podendo obter um indício desta associação pelo exame dos irmãos do paciente.

A síndrome nefrítica aguda — caracterizada por edema, hematúria macroscópica ou microscópica, hipertensão e, com frequência, oligúria — constitui a apresentação clínica habitual da GNDA, e a histologia renal revela glomerulonefrite endocapilar aguda com depósito imune granuloso mesangial e capilar. A hematúria, macroscópica ou microscópica, está quase sempre presente. O edema, observado em 80 a 90% dos pacientes, constitui habitualmente a principal queixa, variando, na sua gravidade, de pálpebras inchadas até anasarca; todavia, diferente da síndrome nefrótica, raramente verifica-se ascite. Ocorre hipertensão em 80% dos pacientes. A gravidade da hipertensão está correlacionada com o grau de retenção hídrica, e os sistemas hormonais sensores de volume refletem uma retenção primária de sódio com expansão do volume de líquido extracelular: supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estímulo à secreção do peptídeo natriurético atrial.

As manifestações clínicas da síndrome nefrítica aguda duram habitualmente menos de 2 semanas.

Menos de 4% das crianças com GNDA apresentam proteinúria maciça, e, em geral, esses pacientes possuem depósitos imunes espessos semelhantes a grinaldas e grande número de “corcovas” proeminentes, como mostra a microscopia eletrônica. Em certas ocasiões, um paciente desenvolve azotemia rapidamente progressiva e glomerulonefrite crescência.

Em estudos prospectivos, os casos assintomáticos — manifestados por hematúria microscópica, redução dos níveis de complemento e, por vezes, hipertensão após uma infecção estreptocócica recente — são quatro ou cinco vezes mais frequentes do que a doença clinicamente aparente.

As manifestações clínicas da GNDA em crianças são diferentes daquelas observadas em pacientes adultos, que frequentemente exibem evolução mais prolongada, maior incidência de complicações e prognóstico consistentemente mais sombrio.

B. Achados laboratoriais

A positividade das culturas nos casos de GNDA exibe variabilidade significativa: 10 a 70% dos casos durante as epidemias e cerca de 25% nos casos esporádicos. Com mais frequência, a etiologia pós-estreptocócica é estabelecida por títulos crescentes de antiestreptolisina O (ASO) (observados em 33 a 80% dos casos de GNDA que ocorrem após infecções de garganta), antiDNase B (maiores títulos em 73% dos casos pós-impetigo) e teste de estreptozima, que mede os anticorpos dirigidos contra quatro antígenos: DNase B, ASO, hialuronidase e estreptoquinase (positivo em cerca de 80% dos casos). Os títulos de anticorpos anti NAPlr, anti SPE B, e antizimogênio (precursor SPE B) são mais sensíveis (positivos em quase 90% dos pacientes com GNDA), porém a sua determinação geralmente não está disponível.

O sistema do complemento é ativado preferencialmente, mas não de modo exclusivo, pela via alternativa: os níveis de C4 mostram-se habitualmente normais, e o CH₅₀ e C3 encontram-se deprimidos em mais de 90% dos casos, com normalização em menos de 1 mês. Níveis normais de complemento sérico na fase aguda e hipocomplementemia de mais de 1 mês de duração devem levantar suspeita de um diagnóstico diferente da GNDA. Os níveis séricos de IgG e IgM ficam habitualmente elevados, e a IgA se mostra normal. Verificam-se crioglobulinas em cerca de 33% dos pacientes.

O sedimento urinário revela cilindros hemáticos e hemácias dismórficos, característicos da hematúria glomerular. A excreção fracionada de sódio é frequentemente inferior a 0,5 e aumenta com o restabelecimento da diurese.

C. Exames especiais

A biópsia renal não é indicada na GNDA, a não ser que haja características que tornem o diagnóstico duvidoso ou tenham importância no prognóstico e implicações terapêuticas (ver Diagnóstico diferencial adiante).

► Diagnóstico diferencial

A abordagem inicial ao paciente com síndrome nefrítica aguda deve indicar se uma doença sistêmica está associada à glomerulonefrite aguda ou se o quadro clínico resulta de doença renal primária. A ausência de febre, de manifestações gastrointestinais e pulmonares, de artralgias ou de lesões cutâneas vasculíticas sugere doença renal primária. Os níveis séricos de complemento mostram-se úteis como exame laboratorial de primeira linha, visto que menos de 10% dos pacientes com GNDA apresentam níveis séricos normais de complemento, devendo estes achados sugerirem a possibilidade de outras doenças, como nefropatia pela IgA, vasculite, síndrome hemolítico-urêmica ou doença por anticorpo antimembrana basal glomerular. Além disso, o complemento sérico retorna a seus valores normais em menos de um mês na GNDA, e, na presença de níveis persistentemente baixos de C3, o médico deve considerar a glomerulonefrite membranoproliferativa (tipos 1 ou 2) ou lúpus eritematoso.

► Complicações

As crianças com GNDA apresentam, em sua maioria, uma evolução clínica não complicada. Algumas vezes, poderá ser verificada a presença de edema pulmonar e hiperpotassemia se houver oligúria grave e não houve restrição de líquidos. Diferente do quadro clínico benigno observado em crianças, 40% dos pacientes idosos com GNDA apresentam insuficiência cardíaca congestiva. A proteinúria maciça e azotemia, raras em crianças, podem ocorrer em até 20 e 80% dos adultos com a doença, respectivamente.

Raramente, a GNDA é complicada por encefalopatia hipertensiva ou evolução rapidamente progressiva característica da glomerulonefrite crescêntica.

► Tratamento

O tratamento da GNDA inclui o tratamento da infecção estreptocócica bem como da síndrome nefrítica aguda e suas complicações. A infecção estreptocócica deve ser tratada com penicilina (dose única de 1,2 milhão de unidades de penicilina benzatina ou 200.000 unidades de penicilina oral a cada 6 h durante 7 a 10 dias) ou, se o paciente for alérgico, eritromicina (250 mg VO a cada 6 h durante 7 a 10 dias). Nas crianças pequenas, essas doses devem ser reduzidas em 50%.

O tratamento da síndrome nefrítica aguda exige hospitalização do adulto ou paciente idoso e da maioria das crianças com GNDA. Algumas crianças sem edema grave nem hipertensão e com nível sérico normal de creatinina poderão ser acompanhadas em casa, se for mantido um rigoroso contato, particularmente nos primeiros dias, quando poderá ocorrer o agravamento do quadro clínico.

O aporte de sódio e líquidos deve ser restrito em todos os pacientes, e a maioria se beneficia da administração de diuréticos de alça nas primeiras 24 a 48 h da doença. A hipertensão regride habitualmente após o estabelecimento da diurese. Em geral,

o nifedipino por via oral é suficiente para controlar a hipertensão. Pode ser necessário administrar nitroprusseto em casos muito raros com encefalopatia hipertensiva.

O edema pulmonar é tratado com diuréticos de alça e oxigênio; os digitálicos são contraindicados por serem ineficazes, e a intoxicação é frequente. A hiperpotassemia e uremia podem exigir diálise.

► Prognóstico

O prognóstico da fase aguda é excelente em crianças; todavia, nos pacientes idosos, a taxa de mortalidade em algumas séries atinge 20% devido à frequência das complicações cardiovasculares. A proteinúria e hematúria leves podem persistir por vários meses após o ataque agudo.

O prognóstico a longo prazo da GNDA tem sido debatido há algum tempo. Cerca de 50% das biopsias obtidas até 15 anos após o ataque agudo revelam graus variáveis de infiltração intersticial e esclerose glomerular, e a incidência das anormalidades da função renal nos estudos relatados exibe significativa variabilidade. Por exemplo, a maioria dos estudos relata a observação de proteinúria em 4 a 13% dos pacientes, porém a faixa se estende de 1,4 a 46%. De forma semelhante, a frequência registrada de hipertensão varia desde a encontrada na população geral até 46% dos pacientes. Essas discrepâncias resultam, pelo menos em parte, do estudo de populações de diferentes origens étnicas, faixas etárias diversas e casos esporádicos ou epidêmicos. Todavia, a incidência da doença renal terminal obtida dos estudos reunidos com 15 anos de acompanhamento é de menos de 1%, e existe um acordo geral de que o prognóstico a longo prazo seja mais grave nos pacientes adultos e nos que desenvolvem proteinúria maciça. Foi relatado um prognóstico particularmente ruim em pacientes idosos alcoólicos e que desenvolvem proteinúria na faixa nefrótica. Relatou-se uma incidência preocupantemente alta de comprometimento da função renal em recente surto de GNDA que ocorreu em consequência da ingestão de queijo contaminado com o *S. zooepidemicus*. Nesse estudo, que incluiu principalmente pacientes adultos, 30% apresentaram comprometimento da função renal 2 anos após o ataque agudo.

Johnson RJ *et al.*: Hypothesis: dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis* 2003;42:575. [PMID: 12955687]

Oda T *et al.*: Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:247. [PMID: 15574512]

Rodriguez-Iturbe B: Nephritis-associated streptococcal antigens: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1961. [PMID: 15213287]

Yoshizawa N *et al.*: Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1785. [PMID: 15213266]

GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA À ENDOCARDITE INFECCIOSA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Anormalidades urinárias (hematúria e albuminúria) com ou sem níveis séricos elevados de creatinina, proteinúria na faixa nefrótica e, em certas ocasiões, insuficiência renal rapidamente progressiva.
- ▶ Evidências de endocardite (ecocardiograma ou exame físico).
- ▶ Hemoculturas positivas ou evidências sorológicas de infecção.

▶ Considerações gerais

Nos EUA, são diagnosticados 10.000 a 15.000 casos de endocardite infecciosa (EI) a cada ano, e um recente inquérito realizado na França revelou uma incidência de 31 casos por milhão da população. A relação homens:mulheres varia de 2:1 a 9:1, e a doença torna-se cada vez mais frequente nos indivíduos idosos e pacientes sem cardiopatia subjacente. O uso de drogas injetáveis, as próteses de valvas cardíacas e a presença de cardiopatia estrutural constituem fatores de risco. A endocardite hospitalar que complica a bacteriemia induzida por procedimentos invasivos ou próteses pode responder, atualmente, por quase 10% dos casos de EI em algumas áreas. Outras condições predisponentes menos comuns incluem infecção pelo HIV, pacientes imunossuprimidos, fístulas arteriovenosas de hemodiálise, cateteres venosos centrais e colite ulcerativa (endocardite por *Streptococcus bovis*).

A história natural da glomerulonefrite associada à endocardite foi significativamente alterada com a mudança da epidemiologia da EI e o uso de antibióticos. A média de idade dos pacientes com endocardite aumentou para uma idade mediana atual de 54 anos. Essa mudança pode ser atribuída à prevalência decrescente da doença cardíaca reumática, prevalência crescente de doença cardíaca degenerativa subjacente e aumento no número de procedimentos e práticas que predisõem os pacientes idosos à bacteriemia. O *Streptococcus viridans* era o micro-organismo mais comum na era pré-antibiótica, e a glomerulonefrite ocorria em 50 a 80% dos casos. Com o uso de antibióticos profiláticos em pacientes com cardiopatia valvar e o aumento na frequência de abuso de drogas injetáveis, o *S. aureus* substituiu o *S. viridans* como principal causa da endocardite infecciosa. A incidência da glomerulonefrite associada à endocardite pelo *S. aureus* varia de 22 a 78%, sendo o maior número de casos constituído predominantemente por usuários de drogas injetáveis. As complicações renais da EI consistem em infartos, abscessos e glomerulonefrite (os quais podem coexistir). Em um inquérito recente de 62 de 354 pacientes com EI, nos quais foram obtidas amostras de tecido renal para estudo, relataram-se infartos localizados em 31%, dos quais 50% sépticos; foi constatada glo-

merulonefrite focal ou difusa em 26%, dos quais muitos casos exibiram inflamação vascular; a nefrite intersticial, em sua maior parte atribuível ao uso de antibióticos, foi encontrada em 10%, e ocorreu necrose cortical em 10% dos casos, todos consistindo em achados de necropsia.

▶ Patogenia

A glomerulonefrite proliferativa focal e segmentar, frequentemente com crescentes focais, constitui o achado mais típico na microscopia óptica. Alguns pacientes podem exibir uma lesão endocapilar proliferativa mais difusa com ou sem crescentes. A microscopia de imunofluorescência revela depósitos capilares e mesangiais granulosos de IgG, IgM e C3, e a microscopia eletrônica revela depósitos elétron-densos de localizações mesangial, subendotelial e, em certas ocasiões, subepitelial. Na endocardite subaguda, pode haver lesões proliferativas segmentares focais com necrose fibrinoide ou trombose capilar. Podem-se observar infiltração celular tubulointersticial bem como graus variáveis de atrofia e fibrose. A biopsia renal é importante para esclarecer o diagnóstico ou definir o prognóstico.

O depósito difuso de imunoglobulina, diminuição do complemento e existência de depósitos elétron-densos sustentam um mecanismo por imunocomplexos para a produção dessa forma de glomerulonefrite. A corroboração adicional dessa patogenia é fornecida pela demonstração de anticorpos específicos em eluatos renais e detecção de antígeno bacteriano nos depósitos. Foram identificados antígenos de *S. aureus* e *Streptococcus hemolítico*. Além disso, o *S. aureus* expressa “superantígenos” que também podem ativar diretamente as células T.

▶ Achados clínicos

A apresentação clínica da endocardite infecciosa pode incluir desde uma doença indolente, com poucas manifestações sistêmicas, prontamente responsiva à antibioticoterapia até uma septicemia fulminante com destruição potencialmente fatal de valvas cardíacas e embolização sistêmica. As manifestações variadas da endocardite estão relacionadas, em grande parte, com os diferentes micro-organismos infecciosos. O *S. viridans* é o protótipo das bactérias, originando-se na flora oral, infectando valvas cardíacas antes anormais e podendo causar sintomas mínimos apesar da lesão valvar progressiva. Em contrapartida, o *S. aureus* pode invadir valvas antes normais e destruí-las rapidamente.

A. Sinais e sintomas

O diagnóstico de endocardite é habitualmente sugerido pela apresentação de múltiplos achados clínicos. Obtém-se uma história pregressa de endocardite em 2 a 9% dos pacientes. São observados sinais periféricos de origens vascular e/ou imunológica com frequência variável: petéquias em 20 a 40% dos pacientes, hemorragias subungueais (estrias lineares vermelho-acastanhadas nos leitos ungueais) em 15%, nódulos de Osler (nódulos dolorosos nas extremidades dos dedos) em 10 a 25%, lesões de Janeway (manchas escuras indolores nas palmas das mãos ou plantas dos pés) em < 10% e manchas

de Roth (áreas pálidas circundadas por hemorragia ao exame fundoscópico) em < 5%.

A princípio, as manifestações renais clínicas consistem em hematúria microscópica e proteinúria leve com ou sem azotemia. Em cerca de 33% dos pacientes com EI, ocorre azotemia, cujo risco aumenta com a idade, história pregressa de hipertensão, trombocitopenia e infecção de prótese valvar. A evolução clínica rapidamente progressiva, quando presente, está associada à glomerulonefrite crescêntica. A síndrome nefrótica é incomum, exceto nos casos decorrentes de *shunts* atrioventriculares infectados.

B. Achados laboratoriais

O resultado positivo das hemoculturas depende do número de culturas realizadas a partir de amostras de locais de punção diferentes (três culturas fornecem um resultado de 98%), quantidade de sangue (uma amostra de > 5 mL de sangue produz 92%) e do micro-organismo envolvido. A probabilidade de endocardite em pacientes com bacteriemia pelo *S. aureus* é particularmente elevada, sendo na bacteriemia pelo *Enterococcus faecalis*, maior que a causada por outras espécies de enterococos. Outros resultados de exames laboratoriais frequentemente positivos na endocardite incluem elevação da velocidade de hemossedimentação, anemia normocítica normocrômica e, particularmente na endocardite estafilocócica, contagem elevada de leucócitos.

Menores níveis de C3 e C4, compatíveis com a ativação da via clássica do complemento, são encontrados em 60 a 90% dos pacientes com glomerulonefrite. O grau de ativação do complemento correlaciona-se com a gravidade do comprometimento renal, e os níveis de complemento normalizam-se com o tratamento bem-sucedido da infecção. Podem-se verificar títulos elevados de fator reumatoide, imunocomplexos circulantes e crioglobulinas mistas em até 50% dos pacientes com EI subaguda, particularmente se estiver associada à glomerulonefrite. Em certas ocasiões, foi relatado um (C)-ANCA citoplasmático positivo.

▶ Tratamento

A. Profilaxia com antibióticos

Apesar de faltar uma prova definitiva dos benefícios da antibioticoterapia profilática, as diretrizes da American Heart Association consideram o uso da profilaxia com antibióticos, reconhecendo a necessidade de um julgamento individual quanto a seu uso. A maioria dos especialistas prescreve uma profilaxia com antibióticos para os pacientes com próteses valvares, pacientes com história pregressa de EI e aqueles com cardiopatia congênita. As circunstâncias nas quais o risco de bacteriemia é significativo incluem procedimentos dentários, orais ou respiratórios superiores invasivos e, com menos frequência, procedimentos genitourinários invasivos. Nos procedimentos orais ou das vias respiratórias superiores, a amoxicilina (2 g VO ou 50 mg/kg em crianças) ou, em pacientes alérgicos à penicilina, a clindamicina (600 mg) ou cefalexina (2 g) podem ser administradas 1 h antes do procedimento. Nos pacientes

de alto risco agendados para procedimentos genitourinários, pode-se utilizar uma combinação de gentamicina (1,5 mg/kg) e amoxicilina (1 g).

B. Tratamento com antibióticos

Foram recomendados diferentes esquemas para o tratamento da EI, dependendo dos micro-organismos etiológicos. O aspecto comum de todas as terapias reside na necessidade de administrar um tratamento antibiótico durante 4 a 6 semanas, que, quando o antibiótico é apropriado, leva habitualmente à completa erradicação da endocardite com a correção das anormalidades sorológicas. Contudo, a seleção dos antibióticos preferidos encontra-se além do escopo deste capítulo e requer a determinação da resistência bacteriana; todavia, em geral, a infecção por *S. viridans*, *bovis* e por outras espécies de estreptococos pode ser tratada de modo confiável com penicilina (12 a 18 milhões de unidades por dia) ou ceftriaxona (2 g/dia) nos pacientes alérgicos. A infecção por enterococos pode ser tratada com mais sucesso através de uma combinação de antibióticos: penicilina ou vancomicina (se houver um elevado nível de resistência à penicilina) em associação com gentamicina. A endocardite de valvas nativas causada pelo *S. aureus* é mais bem-tratada com nafcilina ou oxacilina (2 g IV a cada 4 h), talvez com a adição de gentamicina nos primeiros dias de terapia. O tratamento-padrão para os estafilococos resistentes à meticilina é a vancomicina.

Os achados renais anormais em pacientes com glomerulonefrite — entre os quais estão incluídas a hematúria microscópica, proteinúria e elevação do nível sérico de creatinina — podem persistir por vários meses após a erradicação da infecção. A normalização do C3 durante o tratamento correlaciona-se com um desfecho satisfatório. A plasmaférese e ciclos de esteroides em altas doses de curta duração têm sido recomendados para os casos graves de nefrite crescêntica.

▶ Prognóstico

O prognóstico da endocardite infecciosa depende da gravidade e extensão da lesão valvar bem como do micro-organismo infeccioso. O prognóstico imediato da glomerulonefrite costuma ser satisfatório e está relacionado com a imediata erradicação da infecção. Os pacientes com evolução rapidamente progressiva e glomerulonefrite crescêntica grave apresentam pior prognóstico. Dispõe-se de escassas informações sobre o prognóstico a longo prazo da glomerulonefrite relacionada com a EI.

Couzi L *et al.*: An unusual endocarditis-induced crescentic glomerulonephritis treated by plasmapheresis. Clin Nephrol 2004;62:461. [PMID: 15630906]

Hoen B *et al.*: Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA 2002;288:75. [PMID: 12090865]

Koya D *et al.*: Successful recovery of infective endocarditis-induced rapidly progressive glomerulonephritis by steroid therapy combined with antibiotics: a case report. BMC Nephrol 2004;21:18. [PMID: 15610562]

NEFRITE DO SHUNT



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hematúria microscópica e proteinúria, frequentemente na faixa nefrótica, nível sérico de creatinina ocasionalmente elevado e hipertensão.
- ▶ *Shunt* ventriculovascular implantado para tratamento de hidrocefalia.
- ▶ Febre prolongada ou sinais de infecção crônica.

▶ Considerações gerais

A nefrite do *shunt* refere-se a uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos que se desenvolve como complicação de *shunts* ventriculoatriais ou ventriculjugulares cronicamente infectados, inseridos para tratamento de hidrocefalia. O desfecho renal da nefrite do *shunt* será satisfatório se o diagnóstico for estabelecido e o tratamento instituído precocemente. Os *shunts* ventriculovasculares (VV) podem tornar-se infectados em cerca de 30% dos casos. Pode-se verificar glomerulonefrite em 0,7 a 2% dos *shunts* VV infectados em um intervalo de tempo que varia de 2 meses a muitos anos após a inserção. Os micro-organismos infecciosos consistem habitualmente no *S. epidermidis* e *S. aureus*, bem como, com menos frequência, *Propionibacterium acne*, espécies *Pseudomonas* e *Serratia*. Diferente dos *shunts* VV, os *shunts* ventriculoperitoniais raramente são complicados com glomerulonefrite. Devido ao amplo espectro clínico desse distúrbio, bem como à indolente evolução das infecções do *shunt*, o diagnóstico é frequentemente tardio.

▶ Patogenia

Tipicamente, os glomérulos exibem glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I; todavia, em certas ocasiões, pode-se observar um padrão proliferativo mesangial. Na imunofluorescência, são mostrados depósitos granuloses difusos de IgG, IgM

e C3. A microscopia eletrônica revela depósitos mesangiais e subendoteliais elétron-densos. A patogenia dessas lesões envolve o depósito de imunocomplexos bacterianos e ativação das vias tanto clássica quanto alternativa do complemento.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em geral, os pacientes apresentam sinais de infecção. A evolução clínica consiste em febre recorrente, perda de peso, palidez, artralgias e, com frequência, hepatoesplenomegalia em associação a evidências de elevação da pressão intracraniana. As manifestações renais consistem em hematúria (microscópica ou macroscópica), proteinúria (síndrome nefrótica em 30% dos pacientes), insuficiência renal e hipertensão.

B. Achados laboratoriais

As anormalidades laboratoriais consistem em anemia, habitualmente normocítica normocrômica, a não ser que haja também deficiência de ferro e elevação da velocidade de hemossedimentação e dos níveis de proteína C reativa. Foram mostrados títulos elevados de fator reumatoide, crioglobulinemia, hipocomplementemia (C3, C4 e CH₅₀) e imunocomplexos circulantes. Recentemente, foram relatados títulos positivos de ANCA específicos da proteinase 3 nesses pacientes.

▶ Tratamento

A antibioticoterapia e imediata remoção do cateter infectado levam habitualmente à remissão da glomerulonefrite. Entretanto, foram relatados casos de insuficiência renal crônica progressiva. A demora no diagnóstico e na remoção do *shunt* agrava o prognóstico da lesão renal.

Iwata Y *et al.*: Shunt nephritis with positive titers of ANCA specific for proteinase 3. Am J Kidney Dis 2004;43:e1-6. [PMID: 15112193]

Vasculites

31

Patrick H. Nachman, MD, e Cynthia J. Denu-Ciocca, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ As vasculites que acometem os rins estão tipicamente associadas a hematúria e proteinúria, manifestando-se, com frequência, na forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva.
- ▶ Ocorre lesão glomerular nas vasculites dos pequenos vasos, associadas a autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticorpos antimembrana basal glomerular (antiMBG) ou à formação de imunocomplexos, como na púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), vasculite crioglobulinêmica e lúpus eritematoso sistêmico (LES).
- ▶ Podem acometer apenas os rins; entretanto, com mais frequência, constituem parte de doença multissistêmica que pode afetar a pele, trato respiratório superior e inferior bem como sistemas musculoesquelético, gastrintestinal e nervoso.

▶ Considerações gerais

A classificação das vasculites baseia-se na predileção da lesão pelos diferentes leitos vasculares (Quadro 31.1). As seções a seguir fornecem uma visão geral dos vários grupos de vasculites. O restante deste capítulo enfoca as manifestações clínicas da vasculite de pequenos vasos (VPV) em virtude de sua associação à glomerulonefrite.

A. Vasculite de grandes vasos: arterite de Takayasu e arterite das células gigantes

A vasculite de grandes vasos acomete a aorta e seus principais ramos. Durante a fase aguda da doença, a vasculite dos grandes vasos caracteriza-se, patologicamente, por inflamação granulomatosa, que frequentemente contém células gigantes nos infiltrados inflamatórios. A fase crônica caracteriza-se por extensa esclerose vascular com pouca ou nenhuma inflamação ativa. O espessamento inflamatório e esclerótico da aorta e artérias

provoca o estreitamento dos lumens, o que causa isquemia com consequentes manifestações clínicas. O comprometimento da artéria renal pode provocar hipertensão renovascular.

As duas principais vasculites de grandes vasos são a arterite de Takayasu e a de células gigantes. A arterite de Takayasu acomete mais frequentemente a aorta e seus principais ramos, embora as artérias pulmonares possam ser afetadas; é mais comum na Ásia, sendo raramente observada em pacientes com mais de 40 anos. Do ponto de vista clínico, manifesta-se frequentemente com diminuição dos pulsos, sopros vasculares, claudicação e hipertensão renovascular.

A arterite de células gigantes raramente acomete pacientes com menos de 50 anos, sendo mais comum em pacientes de etnicidade europeia setentrional. À semelhança da arterite de Takayasu, a de células gigantes acomete a aorta e seus principais ramos; entretanto, exibe uma predileção muito maior pelos ramos extracranianos da artéria carótida. As manifestações clínicas frequentes consistem em cefaleia, claudicação da mandíbula, cegueira, surdez, disfunção da língua, claudicação de membros e redução dos pulsos periféricos. É comum haver o comprometimento patológico da artéria renal na arterite de células gigantes, sendo, porém, rara a hipertensão renovascular sintomática. Ocorre polimialgia reumática em 40 a 60% dos pacientes com arterite de células gigantes. A presença de polimialgia reumática pode ser útil para o diagnóstico; entretanto, os sintomas podem ocorrer antes, simultaneamente ao ou depois do início da arterite de células gigantes.

B. Vasculite de vasos de médio calibre: poliarterite nodosa e doença de Kawasaki

As vasculites dos vasos de médio calibre têm predileção por artérias que suprem vísceras importantes e seus ramos iniciais. Nos rins, os principais vasos acometidos são as artérias interlobares e arqueadas com o comprometimento menos frequente da artéria renal principal e artérias interlobulares. As duas principais vasculites de vasos de médio calibre são a poliarterite nodosa (PAN) e doença de Kawasaki. Do ponto de vista patológico, ambas caracterizam-se, na fase aguda, por arterite necrosante

Quadro 31.1 Nomes e definições das vasculites adotados pela Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis

Vasculite dos grandes vasos¹	
Arterite de células gigantes	Arterite granulomatosa da aorta e seus principais ramos, com predileção pelos ramos extracranianos da artéria carótida. Acomete frequentemente a <i>artéria temporal</i> . Em geral, ocorre em pacientes com mais de 50 anos e, com frequência, está associada à <i>polimialgia reumática</i>
Arterite de Takayasu	Inflamação granulomatosa da aorta e seus principais ramos. Ocorre habitualmente em pacientes com menos de 50 anos
Vasculite dos vasos de médio calibre¹	
Poliarterite nodosa	Inflamação necrosante das artérias de pequeno ou médio calibres sem glomerulonefrite ou vasculite nas arteríolas, capilares ou vênulas
Doença de Kawasaki	Arterite que acomete as artérias de grande, médio e pequeno calibres, associada à síndrome mucocutânea linfonodal. As <i>artérias coronárias</i> são frequentemente acometidas. A aorta e as veias podem ser afetadas. Ocorre habitualmente em crianças
Vasculite de pequenos vasos¹	
Granulomatose de Wegener ²	Inflamação granulomatosa que envolve o trato respiratório; vasculite necrosante que acomete os vasos de pequeno e médio calibres, como, por exemplo, capilares, vênulas, arteríolas e artérias. A glomerulonefrite necrosante é comum
Síndrome de Churg-Strauss ²	Inflamação granulomatosa e rica em eosinófilos que acomete o trato respiratório e vasculite necrosante que afeta os vasos de pequeno e médio calibres; associada à asma e eosinofilia do sangue periférico
Poliangiite microscópica ²	Vasculite necrosante com ausência de ou poucos depósitos imunes afetando os pequenos vasos, como, por exemplo, capilares, vênulas ou arteríolas. Pode haver arterite necrosante acometendo as artérias de pequeno e médio calibres. A glomerulonefrite necrosante é muito comum. Com frequência, ocorre capilarite pulmonar
Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite com depósitos imunes tendo predomínio de IgA, acometendo os pequenos vasos, como, por exemplo, capilares, vênulas ou arteríolas. Tipicamente, acomete a pele, intestino e glomérulos, estando associada a <i>artralgias ou artrites</i>
Vasculite crioglobulinêmica	Vasculite com depósitos imunes de crioglobulina afetando os pequenos vasos — como, por exemplo, capilares, vênulas ou arteríolas —, e estando associada a crioglobulinas no soro. <i>Com frequência, a pele e os glomérulos são acometidos</i>
Angiite leucocitoclástica cutânea	Angiite leucocitoclástica cutânea isolada sem vasculite sistêmica ou glomerulonefrite

¹ “Artéria de grande calibre” refere-se à aorta e aos maiores ramos que suprem importantes regiões do corpo (p. ex., membros bem como cabeça e pescoço); “artéria de médio calibre” refere-se às principais artérias viscerais (p. ex., artérias renais, hepáticas, coronárias e mesentéricas); e “artéria de pequeno calibre” refere-se às artérias distais que se conectam com as arteríolas. Observar que as vasculites dos vasos de grande e médio calibres não acometem outros vasos, a não ser as artérias.

²Fortemente associada a ANCA.

Reproduzido, com autorização, de Jennette JC *et al.*: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187.

com inflamação transmural que pode levar à formação de pseudoaneurismas. Em apenas alguns dias, as lesões evoluem de inflamação aguda rica em neutrófilos para inflamação “crônica” com predomínio de leucócitos mononucleares. As complicações secundárias da arterite incluem trombose, infarto e hemorragia. Os locais de trombose e necrose desenvolvem cicatrizes progressivas. Embora as vasculites de vasos de médio calibre não causem glomerulonefrite por definição, podem provocar hematuria, proteinúria (habitualmente inferior a 2 g/24 h) e insuficiência renal em consequência de infarto renal. Os pseudoaneurismas situados próximo à superfície renal podem sofrer ruptura e provocar hemorragia retroperitoneal e intraperitoneal grave e mesmo fatal.

Embora o termo diagnóstico “poliarterite nodosa” tenha anteriormente incluído todos os pacientes com qualquer padrão de arterite necrosante, a nova classificação a diferencia das vasculites que acometem predominantemente as pequenas arteríolas capilares e vênulas [como a granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e poliangiite microscópica (PAM)]. Com base nessa abordagem, a presença de glomerulonefrite ou capilarite alveolar pulmonar com hemorragia pulmonar exclui um diagnóstico de poliarterite nodosa e indica algum tipo de VPV. O exame para ANCA fornece um resultado negativo na PAN, em contraposição com pacientes que apresentam vasculites de pequenos vasos, PAM, granulomatose de Wegener ou síndrome de Churg-Strauss. O Quadro 31.2

Quadro 31.2 Diferenças clínicas entre a poliarterite nodosa e a poliangiite microscópica

Característica clínica	Poliarterite nodosa	Poliangiite microscópica
Nefrite rapidamente progressiva	Não	Muito comum
Hemorragia pulmonar	Não	Sim
Neuropatia periférica	Sim	Sim
Microaneurismas por angiografia	Sim	Raros
Hipertensão renovascular	Ocasional	Não
Sorologia positiva para a hepatite B	Incomum	Não
Resultados positivos da sorologia para os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo	Raros	Frequentes
Recidivas	Raras	Frequentes

Reproduzido, com autorização, de Guillevin L *et al.*: Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group. *Br J Rheumatol* 1996;35:958.

fornece uma comparação de algumas das características da poliarterite nodosa e PAM.

A arterite necrosante da doença de Kawasaki é patologicamente indistinguível da poliarterite nodosa. A doença de Kawasaki é uma doença febril aguda da infância, caracterizada pela síndrome mucocutânea linfonodal que inclui linfadenopatia não supurativa, exantema eritematoso polimorfo, eritema da mucosa orofaríngea, eritema da palma das mãos e planta dos pés, conjuntivite bem como edema endurecido e descamação das extremidades. Nos pacientes com doença de Kawasaki, importante causa de morbidade e mortalidade consiste na arterite necrosante, com predileção pelas artérias coronárias. O comprometimento renal sintomático é raro na doença de Kawasaki.

Como a doença de Kawasaki e poliarterite nodosa são tratadas de maneira diferente, é muito importante fazer uma diferenciação entre essas duas arterites. A presença ou ausência da síndrome mucocutânea linfonodal constitui um elemento discriminativo eficaz para o diagnóstico. Em geral, a doença de Kawasaki é tratada com ácido acetilsalicílico e γ -globulina intravenosa. Uma das principais metas do tratamento na doença de Kawasaki é reduzir a incidência da arterite coronária. Foi constatado que o tratamento no momento apropriado com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e ácido acetilsalicílico reduz a incidência das lesões cardíacas de 20 a 40% para < 5%. Não foi constatado que o ácido acetilsalicílico isoladamente seja capaz de reduzir as sequelas cardíacas; todavia, a terapia combinada com IGIV parece exercer um efeito anti-inflamatório aditivo. Se o paciente não responder ao tratamento inicial, poderão ser utilizadas doses repetidas de IGIV, pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina e plasmáfereze.

Dados recentes sugerem que o infliximabe pode constituir uma terapia alternativa para os pacientes com doença refratária.

A poliarterite nodosa idiopática é habitualmente tratada com corticosteroides em altas doses e ciclofosfamida. Essa forma de tratamento mostrou ser benéfica, sobretudo em pacientes com fatores prognósticos adversos. A duração ideal do tratamento não é conhecida, porém um recente estudo sugeriu que um ciclo de 6 meses de terapia pode ser menos eficaz do que de 12 meses. Para os pacientes com PAN associada ao vírus da hepatite B, a terapia com agentes antivirais melhora o prognóstico.

C. Vasculite de pequenos vasos: poliangiite microscópica, granulomatose de Wegener e síndrome de Churg-Strauss

As vasculites de pequenos vasos caracterizam-se por inflamação necrosante que acomete principalmente as vênulas e capilares, embora as artérias, arteríolas e veias possam ser afetadas. Diferente das vasculites dos leitos vasculares de maior calibre, as vasculites de pequenos vasos frequentemente causam glomerulonefrite (Quadro 31.1).

As duas principais categorias de VPV consistem nas vasculites pauci-ímmunes de pequenos vasos e vasculites de pequenos vasos mediadas por imunocomplexos (Quadro 31.3). As vasculites mediadas por imunocomplexos, como a PHS, vasculite crioglobulinêmica, vasculite do lúpus e vasculite anti-MBG, caracterizam-se pela sua extensa localização de imunoglobulinas e complemento das paredes vasculares em consequência do depósito de imunocomplexos circulantes ou formação de imunocomplexos *in situ* entre anticorpos circulantes e antígenos plantados ou constitutivos. As vasculites de pequenos vasos

Quadro 31.3 Vasculites de pequenos vasos

Vasculite de pequenos vasos pauci-ímmune (habitualmente positiva para ANCA¹)
 Poliangiite microscópica
 Granulomatose de Wegener
 Síndrome de Churg-Strauss
 Vasculite com ANCA induzida por fármaco
 Vasculite de pequenos vasos por imunocomplexos
 Púrpura de Henoch-Schönlein
 Vasculite crioglobulinêmica
 Vasculite do lúpus
 Vasculite reumatoide
 Síndrome de Goodpasture
 Vasculite da doença do soro
 Vasculite urticarial hipocomplementêmica
 Vasculite por imunocomplexos induzida por fármacos
 Vasculite por imunocomplexos induzida por infecção
 Doença de Behçet
 Vasculite de pequenos vasos paraneoplásica
 Vasculite induzida por neoplasia linfoproliferativa
 Vasculite induzida por carcinoma
 Vasculite induzida por neoplasias mieloproliferativas
 Vasculite da doença inflamatória intestinal

¹ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilo.

Quadro 31.4 Comparação da frequência aproximada das manifestações da poliangiite microscópica com outras formas de vasculite de pequenos vasos

	Pauci-imune		Por imunocomplexos		
	Poliangiite microscópica (%)	Granulomatose de Wegener (%)	Síndrome de Churg-Strauss (%)	Henoch-Schönlein (%)	Vasculite crioglobulinêmica (%)
Cutâneas	40	40	60	90	90
Renais	90	80	45	50	55
Pulmonares	50	90	70	< 5	< 5
Orelha, nariz e garganta	35	90	50	< 5	< 5
Musculoesqueléticas	60	60	50	75	70
Neurológicas	30	50	70	10	40
Gastrointestinais	50	50	50	60	30

Adaptado, com autorização, de Jennette JC, Falk RJ: Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512.

necrosantes pauci-ímunes têm pouca ou nenhuma imunoglobulina localizada na parede vascular e, com frequência, manifestam-se na forma de glomerulonefrite necrosante e crescêntica, isoladamente ou como componente de doença sistêmica. A glomerulonefrite crescêntica pauci-imune constitui o tipo mais comum de glomerulonefrite crescêntica (Quadro 31.4).

As três principais vasculites sistêmicas pauci-ímunes de pequenos vasos são a PAM, granulomatose de Wegener e síndrome de Churg-Strauss. A PAM é uma angiite necrosante que acomete os capilares, vênulas e arteríolas de um ou mais órgãos, incluindo os rins, pulmões, pele, baço, fígado, coração e músculos, seja de modo simultâneo, seja em diferentes momentos. A granulomatose de Wegener caracteriza-se por inflamação granulomatosa necrosante localizada no trato respiratório superior ou no inferior, podendo ocorrer na ausência de vasculite franca. A síndrome de Churg-Strauss é definida pela inflamação granulomatosa rica em eosinófilos e vasculite em pacientes com história de eosinofilia e asma. A glomerulonefrite necrosante e vasculite encontradas na granulomatose de Wegener e síndrome de Churg-Strauss podem ser patologicamente idênticas às observadas na PAM. Caracteriza-se por necrose fibrinoide segmentar, formação crescêntica e ausência de depósitos imunes.

A VPV com ANCA é mais comum em brancos do que em afro-americanos, com uma razão de 7 a 8:1. Homens e mulheres são igualmente acometidos, e embora os pacientes costumem ter 50 anos ou mais, pacientes de qualquer faixa etária podem apresentar essa doença.

Burns JC *et al.*: Infl iximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. J Pediatr 2005;146:662.

Cantini F *et al.*: Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? Semin Arthritis Rheum 2004;33:294.

Guillevin L *et al.*: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis Rheum 2003;49:93.

Guillevin L *et al.*: Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 2004;51:482.

Royle J *et al.*: The diagnosis and management of Kawasaki disease. J Paediatr Child Health 2005;41:87.

► Patogenia

Do ponto de vista conceitual, as vasculites podem ser organizadas com base em três mecanismos diferentes de lesão: (1) vasculite mediada por imunocomplexos, (2) doenças mediadas por ataque direto de anticorpos ou (3) vasculites necrosantes pauci-ímunes. A vasculite mediada por imunocomplexos inclui a PHS, vasculite crioglobulinêmica, vasculite reumatoide e vasculite do lúpus. As doenças mediadas por ataque direto de anticorpos incluem a glomerulonefrite mediada por anticorpo antiMBG e síndrome de Goodpasture, bem como a doença de Kawasaki mediada por anticorpos anticélula endotelial. As vasculites de pequenos vasos pauci-ímunes associadas a ANCA constituem o objeto deste capítulo, e a PHS, vasculite crioglobulinêmica, nefrite do lúpus e doença por anticorpo antiMBG são descritas detalhadamente em outros capítulos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A doença renal manifesta-se por hematúria com hemácias dismórficas e cilindros hemáticos. A proteinúria é habitualmente moderada (2 a 3 g/dia), mas pode alcançar até 20 g/dia. Com frequência, a glomerulonefrite associada a ANCA manifesta-se na forma de glomerulonefrite rapidamente progressiva, embora as síndromes de hematúria assintomática com proteinúria mínima ou nefrite aguda também sejam comuns.

Pelo menos 50% dos pacientes com glomerulonefrite necrosante associada a ANCA apresentam doença pulmonar cujo

espectro abrange desde hemorragia pulmonar grave e potencialmente fatal até infiltrados alveolares transitórios. A hemorragia pulmonar maciça afeta cerca de 10% dos pacientes com glomerulonefrite associada a ANCA e representa elevado risco de morte.

Na avaliação da doença pulmonar no contexto de glomerulonefrite, é fundamental excluir a possibilidade de etiologia infecciosa, particularmente quando há infiltrados pulmonares com ou sem hemoptise no contexto de tratamento imunossupressor anterior ou continuado. A vasculite recorrente deve ser diferenciada da infecção, com atenção especial para o *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis* ou patógenos fúngicos. A broncoscopia e lavado alveolar brônquico ajudam a diferenciar a infecção da hemorragia alveolar. De maneira semelhante, as infecções do trato respiratório superior simulam lesões vasculíticas no nariz, seios paranasais e orelha. A transiluminação com fibra óptica das vias respiratórias superiores com biópsia possibilita a diferenciação entre a inflamação e a infecção vascular.

Os achados vasculíticos dérmicos comuns consistem em púrpura palpável (habitualmente nos membros inferiores), petéquias, úlceras, nódulos, urticária, equimose e bolhas. Tipicamente, as manifestações neurológicas da VPV associada a ANCA consistem em neuropatias periféricas (mononeurite múltipla), e o comprometimento do sistema nervoso central, especificamente inflamação meníngea granulomatosa, ocorre de modo incomum. Vários outros sistemas de órgãos podem ser acometidos. A doença gastrointestinal que acomete cerca de 33% dos pacientes com VPV associada a ANCA pode ocorrer na forma de úlceras vasculíticas dos intestinos delgado e grosso, resultando em sangramento ou perfuração. A irite, uveíte e episclerite resultam em olhos vermelhos e dolorosos. Com frequência, essas lesões ocorrem de modo “subclínico”, exigindo avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda. Quase todos os pacientes apresentam um pródromo de “doença do tipo gripal” com mal-estar, mialgias e artralgias. Uma apresentação típica consiste em artropatia de padrão migratório.

B. Achados laboratoriais

A pesquisa para ANCA mostra-se útil no diagnóstico da vasculite pauci-imune de pequenos vasos ou glomerulonefrite crescência pauci-imune limitada aos rins. Os ANCA reagem com constituintes dos neutrófilos e monócitos. Através de microscopia de imunofluorescência indireta (IF) de neutrófilos fixados em álcool, podem-se distinguir dois padrões de coloração: um padrão citoplasmático (C-ANCA) e um padrão perinuclear (P-ANCA). A maioria dos C-ANCA reage com a enzima lisossomal, a proteinase 3 (PR3-ANCA). Na VPV necrosante, o P-ANCA reage com a mieloperoxidase (MPO-ANCA). A granulomatose de Wegener está habitualmente associada a PR3-ANCA circulantes, porém até 20% dos pacientes podem apresentar MPO-ANCA. Em contrapartida, o PR3-ANCA pode ser encontrado em pacientes com PAM e glomerulonefrite necrosante sem evidências de granulomatose de Wegener. O MPO-ANCA é mais comumente observado em pacientes com PAM e naqueles com glomerulonefrite necrosante crescência bem como sem evidência de VPV extrarrenal.

O MPO-ANCA constitui o subtipo de ANCA mais comum na síndrome de Churg-Strauss. Por conseguinte, a despeito de um predomínio de especificidade antigênica em cada uma dessas doenças, nenhum subtipo de ANCA diferencia os três fenótipos de vasculite necrosante. Embora os anticorpos associados a um padrão imunofluorescente de P-ANCA sejam, em sua maioria, anticorpos dirigidos contra a mieloperoxidase, vários outros antígenos têm sido raramente associados ao padrão de P-ANCA, como os anticorpos anti-hialuronidase, dos grupos 1 e 2 de alta mobilidade (associados a distúrbios imunes gastrintestinais), antilactoferrina, anticatepsina G, antienolase, antilisoizima e antiazurocidina. Em certas ocasiões, um padrão de imunofluorescência de anticorpo antinuclear (FAN) pode ser diagnosticado erroneamente como P-ANCA.

C. Exames especiais

1. Relação entre os títulos seriados de ANCA e a atividade da doença — Apesar dos numerosos estudos retrospectivos e poucos estudos prospectivos, ainda não se sabe como utilizar melhor a pesquisa seriada de ANCA no tratamento dos pacientes com vasculite e glomerulonefrite associadas a ANCA. Na realidade, a simples questão de saber se a pesquisa seriada de ANCA pode ser utilizada para antecipar e evitar a ocorrência de recidiva corresponde a um problema mais complexo, visto que a pesquisa de ANCA inclui vários testes diferentes, a vasculite associada a ANCA abrange várias doenças e o risco de recidiva não é uniforme entre os pacientes com vasculite associada a ANCA. Para que a pesquisa seriada de ANCA seja clinicamente útil no tratamento dos pacientes, os títulos de ANCA devem estar correlacionados com a atividade da doença, ocorrer previsivelmente uma recidiva após a elevação dos títulos de ANCA em um período de tempo razoável e dispor de terapia efetiva, segura e aceitável para impedir a recidiva. Contudo, nenhum desses requisitos é totalmente preenchido na vasculite associada a ANCA.

Embora se tenha constatado uma correlação dos títulos de ANCA com a atividade da doença em estudos de coortes de pacientes com vasculite associada a ANCA, esta correlação pode ser muito precária para alguns pacientes. A remissão clínica acontece no contexto de títulos persistentemente elevados de ANCA, e, por outro lado, ocorrem recidivas clínicas no contexto de títulos de ANCA sempre negativos ou baixos. Além disso, o que constitui uma alteração clinicamente significativa nos títulos de ANCA foi definido de maneira diferente em vários estudos e ainda está por ser determinado para cada um dos vários testes de ANCA.

Apesar destas ressalvas, a maioria dos dados disponíveis considera especificamente a pesquisa de C-ANCA ou PR3-ANCA em pacientes com granulomatose de Wegener, e os dados para o P-ANCA, MPO-ANCA em pacientes com PAM ou glomerulonefrite isoladamente são muito mais limitados. As frequências relatadas de recidiva após a elevação dos títulos variam de 23 a 82% para os C-ANCA, conforme determinado por IF indireta, e de 59 a 100% para os PR3- ou MPO-ANCA de acordo com o ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA). O intervalo entre a elevação dos títulos de ANCA e a ocorrência de recidiva

varia de modo significativo. Em um estudo de 85 pacientes com granulomatose de Wegener PR3-ANCA-positiva, cerca de 50% das recidivas ocorreram 6 meses após a elevação dos títulos, e ocorreram alguns casos de recidiva em mais de 18 meses.

Recentemente, surgiu uma preocupação importante com os pacientes que mantêm um título de ANCA persistentemente elevado apesar da terapia de indução bem-sucedida. Com base em um número relativamente pequeno de pacientes, dois estudos retrospectivos sugeriram que os pacientes com títulos de ANCA persistentemente elevados tendem mais a sofrer recidiva do que os com títulos negativos ou em declínio. A questão relativa à instituição ou não da terapia imunossupressora por ocasião da elevação dos títulos de ANCA foi abordada apenas em um estudo prospectivo randomizado de pacientes com granulomatose de Wegener, no qual, dos 9 pacientes tratados preemptivamente com ciclofosfamida durante 9 meses após uma elevação de ≥ 4 vezes nos títulos, nenhum sofreu recidiva [*versus* 6 de 11 (55%) pacientes não tratados]. Algumas recidivas ocorreram mais de 1 ano após a elevação dos títulos. Embora os pacientes tratados preemptivamente tenham recebido dose menor de imunossupressores no final do estudo, foi utilizado um medicamento associado a um alto risco de efeitos adversos graves a curto e longo prazos.

Em resumo, embora a elevação dos títulos de PR3-ANCA pareça prever uma recidiva subsequente, existe uma escassez relativa de dados no que concerne à PAM, P-ANCA e MPO-ANCA, bem como a melhor maneira de definir uma elevação nos títulos de ANCA. Tendo em vista que o tempo de recidiva pode ser muito longo, e a relação risco/benefício da imunossupressão preemptiva prolongada ainda não foi estabelecida, é correto afirmar que o uso da imunossupressão preemptiva não se justifica. A decisão quanto ao início de um segundo ciclo de tratamento deve basear-se mais no conjunto de achados na evolução clínica, exame físico e sorologia do que exclusivamente nos títulos de ANCA.

2. Papel da biopsia renal — A necessidade de biopsia renal para o tratamento da glomerulonefrite associada a ANCA baseia-se na acurácia da metodologia empregada para a determinação de ANCA, nos riscos associados à terapia e na “probabilidade pré-teste” com base nas características da síndrome clínica do paciente. A partir de um estudo de 1.000 pacientes com glomerulonefrite proliferativa e/ou necrosante, a sensibilidade dos ANCA para a glomerulonefrite pauci-imune foi de apenas 80% com especificidade de 89% correspondendo a um valor preditivo positivo de 86%, taxa de resultados falsos positivos de 14% e taxa de resultados falsos negativos de 16%. Esses resultados excluem o uso isolado da pesquisa de ANCA como determinante para o tratamento. Em contrapartida, se a probabilidade pré-teste de vasculite associada a ANCA for elevada com base em achados clínicos característicos, um teste positivo para ANCA poderá ser suficiente para estabelecer o diagnóstico de glomerulonefrite necrosante pauci-imune. Na glomerulonefrite rapidamente progressiva ou síndrome vasculítica pulmonar-renal, a instituição do tratamento com pulso de metilprednisolona não deve ser adiada até a obtenção dos resultados da biopsia, visto que o início imediato do tratamento constitui um determinante essencial do desfecho.

Han WK *et al.*: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003; 63:1079.

Langford CA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies should not be used to guide treatment in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S3-S6.34.

Slot MC *et al.*: Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:269.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial clínico da VPV pauci-imune associada a ANCA também inclui a VPV mediada por ataque direto de anticorpos e VPV mediada por imunocomplexos. Apesar da existência de acentuada superposição no acometimento de sistemas orgânicos entre os diferentes tipos de vasculite de pequenos vasos, certas características sorológicas e histológicas clínicas — descritas nos Quadros 31.4 e 31.5 — diferenciam a PAM, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculite crioglobulinêmica e PHS. Os testes para ANCA, antiMBG, crioglobulinas, hepatites C ou B, FAN e os níveis de componentes do complemento possibilitam um enfoque no diagnóstico diferencial. A microscopia por imunofluorescência direta dos vasos em amostras de biopsia, como capilares glomerulares ou vênulas da derme, mostra depósitos de imunoglobulinas com o predomínio da imunoglobulina (Ig) A na PHS, depósitos de IgG e IgM na vasculite crioglobulinêmica ou pouca ou nenhuma imunoglobulina na VPV pauci-imune.

O diagnóstico diferencial da glomerulonefrite necrosante pauci-imune inclui a nefrite do lúpus, doença por anticorpo antiMBG e outras formas agressivas de glomerulonefrite. Os pacientes com microangiopatias trombóticas podem apresentar um quadro que simule a glomerulonefrite necrosante. Entretanto, esses pacientes não apresentam MPO- ou PR3-ANCA e exibem manifestações típicas da doença hemolítica microangiopática. Cerca de 20% dos pacientes com doença por anticorpo antiMBG podem expressar concomitantemente ANCA.

► Complicações

A própria natureza da VPV sistêmica expõe os pacientes a diversas complicações potenciais relacionadas com lesão irreversível dos órgãos-alvo em consequência da própria doença ou de seu tratamento. Com efeito, até 85 a 90% dos pacientes com granulomatose de Wegener sofrem alguma lesão permanente nos órgãos-alvo que afeta adversamente sua qualidade de vida, como doença renal terminal (DRT), disfunção pulmonar crônica, perda da audição, doença destrutiva dos seios, proptose, défices neurológicos motores ou sensoriais e cegueira.

A vasculite associada a ANCA também pode exibir manifestações agudas que comportam risco de vida. A hemorragia pulmonar difusa manifesta-se na forma de hemoptise macroscópica e insuficiência respiratória, exigindo ventilação mecânica. Sem o uso de plasmáfereze, além dos corticosteroides e ciclofosfamida, a hemorragia pulmonar difusa está associada a taxa de mortalidade de 50%.

Quadro 31.5 Diferenciação entre várias vasculites de pequenos vasos

	Mediadas por imunocomplexos		Pauca-imune		
	Púrpura de Henoch-Schönlein	Vasculite crioglobulinêmica	Poliangiite microscópica	Granulomatose de Wegener	Síndrome de Churg-Strauss
Sinais e sintomas de vasculite de pequenos vasos ¹	+	+	+	+	+
Depósitos imunes com predomínio de IgA	+	—	—	—	—
Crioglobulinas no sangue e vasos	—	+	—	—	—
ANCA no sangue	—	—	+	+	+
Granulomas necrosantes	—	—	—	+	+
Asma e eosinofilia	—	—	—	—	—

¹Todas essas vasculites de pequenos vasos podem manifestar qualquer uma das características compartilhadas das vasculites de pequenos vasos ou todas elas, como púrpura, nefrite, dor abdominal, neuropatia periférica, mialgias e artralgias. Cada uma diferencia-se pela presença e, tão importante quanto, pela ausência de certas características.

ANCA, autoanticorpos anticitoplasma dos neutrófilos.

Reproduzido, com autorização, de Jennette JC, Falk R: Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512.

Os pacientes com granulomatose de Wegener podem apresentar estenose subglótica crítica aguda associada a estridor (cornagem) e insuficiência respiratória que pode exigir traqueostomia de emergência. Infelizmente, as intervenções cirúrgicas na traqueia de pacientes com granulomatose de Wegener ativa frequentemente levam a uma evolução crônica, caracterizada tanto por baixa cicatrização quanto por formação de fibrose, exigindo intervenções repetidas. Por esse motivo, a detecção precoce do comprometimento subglótico e imediata instituição de corticosteroides intralésionais e sistêmicos, bem como terapia imunossupressora são essenciais para evitar a cirurgia ou traqueostomia.

A doença renal terminal (DRT) pode resultar de lesão aguda ou fibrose crônica progressiva. Em uma coorte de 350 pacientes com vasculite associada a ANCA, 22% dos pacientes apresentaram ou evoluíram para a DRT 2 meses após a apresentação. Além disso, 10% dos pacientes que responderam ao tratamento inicial evoluíram subsequentemente para a DRT no decorrer de um período mediano de 106 meses sem evidências clínicas de recidiva da doença.

Talvez o maior risco de doença trombotica venosa seja menos reconhecido entre os pacientes com granulomatose de Wegener, o que foi ilustrado em um recente estudo clínico de grande porte o que detectou incidência de trombose venosa de 7 por 100 pacientes-ano, ocorrendo 75% dos eventos na ocasião da vasculite clinicamente ativa ou precedendo-a.

As complicações observadas durante a evolução da vasculite são frequentemente iatrogênicas. Todas as formas de imunossupressão compartilham o risco de infecções graves, como por micro-organismos bacterianos, virais e fúngicos oportunistas. O risco de infecção grave é complicado pela neutropenia relacionada com o tratamento, que pode ser observada em até 55% dos pacientes tratados com ciclofosfamida ou azatioprina. Nesse

aspecto, o risco de neutropenia e infecções associadas é substancialmente mais baixo com o uso de ciclofosfamida em pulsos mensais do que com o esquema oral diário.

O tratamento com ciclofosfamida também está associado a riscos de insuficiência gonadal e infertilidade a longo prazo tanto em homens quanto em mulheres e a neoplasias malignas, particularmente cânceres cutâneos, hematológicos e uroteliais. Esses riscos são proporcionais à dose cumulativa de ciclofosfamida e outros agentes citotóxicos ou antimetabólitos administrados durante o ciclo de tratamento. O uso de glicocorticoides também está associado a múltiplas complicações a curto e longo prazos, como diabetes melito, osteoporose, necrose avascular do osso, miopatia e cataratas.

Seria útil descrever as avaliações concomitantes e/ou medicamentos profiláticos que podem ser prescritos para minimizar as complicações. Por exemplo, em nossa instituição, estamos usando sulfametoxazol-trimetoprima (em dose-padrão 1 vez/dia ou em dose dupla 3 vezes/semana) para profilaxia contra o *Pneumocystis* e administramos clotrimazol de modo inconstante para evitar a candidíase oral. Avaliamos o paciente quanto a tuberculose antiga (temos uma população de imigrantes na qual esse problema não é incomum) e tratamos se houver derivado proteico purificado (PPD) positivo, dependendo da existência ou não de história pregressa de tratamento. Os autores não sabem se existem diretrizes clínicas estabelecidas nesse campo, porém alguma tentativa de abordar tal questão pode ser prática e muito útil.

De modo semelhante, no que concerne à osteoporose, utilizamos carbonato de cálcio, 1 g/dia, e vitamina D juntamente com alendronato de sódio para os pacientes com depuração da creatinina (Ccr) > 50. Neste caso, também pode não haver dados baseados em evidências — porém, se qualquer uma dessas medidas for realmente implementada, será útil iniciar uma discussão de tais questões não baseadas em evidências.

Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351.

Gluth MB *et al.*: Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2003;113:1304.

Hoffman GS *et al.*: Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol* 2003;30:1017.

Jayne D *et al.*: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36.

Klemmer PJ *et al.*: Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149.

Knight A *et al.*: Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1307.

Merkel PA *et al.*: Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005;142:620.

Seo P *et al.*: Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005;52:2168.

intravenosa resultou em uma taxa de remissão estatisticamente mais alta (razão de chances para a falha na obtenção de remissão de 0,29; IC de 95% de 0,12 a 0,73) e taxas mais baixas de leucopenia (razão de chances de 0,36; IC de 95% de 0,17 a 0,78) e infecções (razão de chances de 0,45; IC de 95% de 0,23 a 0,89). Os desfechos finais dos pacientes (morte e DRT) não foram diferentes nos dois grupos, a despeito de uma taxa mais baixa (estatisticamente não significativa) de recidiva no grupo tratado com ciclofosfamida oral.

A duração ideal da terapia com ciclofosfamida não foi estabelecida, continuando a ser objeto de contínua controvérsia. Nos pacientes que obtêm uma remissão completa de 6 meses de terapia, o tratamento pode ser interrompido com instituição de rigoroso acompanhamento do paciente. Nos indivíduos com doença ativa persistente em 6 meses, é razoável continuar a terapia com ciclofosfamida por um período total de 12 meses. Um esquema alternativo consiste em substituir a ciclofosfamida pela azatioprina oral no final de 3 meses se o paciente estiver em remissão. Em seguida, a azatioprina pode ser mantida por 18 meses. Esse esquema oferece a vantagem de usar de modo limitado a ciclofosfamida, resultando em taxas de remissão e recidiva semelhantes às obtidas com a terapia baseada apenas na ciclofosfamida.

Os pacientes que apresentam hemorragia pulmonar também se beneficiam pela instituição de plasmaférese em um esquema semelhante ao usado para os pacientes com a doença de Goodpasture. Embora não se disponha de dados controlados, a instituição precoce e agressiva da plasmaférese diminui substancialmente a taxa de mortalidade associada à hemorragia pulmonar maciça. Tipicamente, a plasmaférese deve ser realizada diariamente, até cessar a hemorragia pulmonar, e, a seguir, em dias alternados para um total de sete a dez tratamentos. A adição de plasmaférese à ciclofosfamida e corticosteroides também melhora a probabilidade de recuperação da função renal dos pacientes com disfunção renal grave (creatinina sérica > 5,6 mg/dl) ou a necessidade de diálise na apresentação. Para os pacientes sem insuficiência renal profunda ou hemorragia pulmonar, os estudos clínicos controlados e de observação realizados não mostraram papel benéfico para a adição da plasmaférese à ciclofosfamida e corticosteroides.

B. Estratégias de tratamento adjuvantes, alternativas e de manutenção

Várias outras terapias foram avaliadas quanto a um possível papel no tratamento dos pacientes com vasculite associada a ANCA. Tendo em vista as taxas de resposta geralmente excelentes ao tratamento com ciclofosfamida e glicocorticoides, as metas dessas terapias podem ser conceitualmente delineadas em amplas categorias de terapia adjuvante para os pacientes com risco de resistência ao tratamento; alternativas ao uso repetido de ciclofosfamida; ou terapia de manutenção visando à prevenção das recidivas. Com poucas exceções notáveis, os dados disponíveis que sustentam esses tratamentos limitam-se a estudos não controlados abertos, cujo tamanho é frequentemente limitado. Ainda não foi estabelecido nenhum agente como alternativa bem-definida à ciclofosfamida para a terapia de indução dos

▶ Tratamento

A. Terapia de indução

O tratamento da vasculite associada a ANCA baseia-se essencialmente em uma combinação de corticosteroides e ciclofosfamida de acordo com vários esquemas descritos na literatura. Como o prognóstico renal parece determinado pelo tratamento precoce, iniciamos a terapia de indução com três pulsos diários de metilprednisolona (7 mg/kg/dia), seguida de prednisona oral diariamente. A prednisona deve ser iniciada com uma dose de 1 mg/kg durante o primeiro mês, sendo a dose reduzida de modo gradual e progressivo no decorrer de 3 a 4 meses. A ciclofosfamida deve ser administrada mensalmente por pulsos intravenosos (0,5 a 1 g/m²) ou via oral (1 a 2 mg/kg/dia). Todas as formas de dosagem de ciclofosfamida devem ser tituladas para manter a contagem mínima de leucócitos em > 3.000 células/mm³. Em comparação ao tratamento exclusivamente com corticosteroides, o uso da ciclofosfamida está associado a uma redução de 5 vezes do risco de morte e de 3 vezes do risco de recidiva. Os pacientes tratados com ciclofosfamida por vias intravenosa ou oral apresentam uma taxa de remissão a longo prazo de 60 a 85%.

A determinação da via de administração (oral *versus* intravenosa) e duração ideais do tratamento com ciclofosfamida dependem de vários fatores e considerações. As complicações a curto e longo prazos associadas ao uso da ciclofosfamida são proporcionais à dose cumulativa administrada. Em geral, o esquema intravenoso permite uma dose total de ciclofosfamida duas a três vezes menor do que o esquema oral. Em análises prospectivas e retrospectivas, a terapia intravenosa é associada a significativa diminuição na taxa de neutropenia e outras complicações clinicamente importantes. Em metanálise de três estudos clínicos controlados e randomizados, comparando a ciclofosfamida em pulsos *versus* contínua oral, a ciclofosfamida

pacientes que têm doença com potencial de comprometimento orgânico ou que comportam risco de vida. As seções posteriores procedem a uma revisão dos dados sobre as terapias alternativas, adjuvantes ou de manutenção para a vasculite associada a ANCA.

1. Sulfametoxazol-trimetoprima — Este combinado é sugerido como tratamento inicial de pacientes selecionados com granulomatose de Wegener limitada ao trato respiratório superior, reservando a terapia com corticosteroides para os pacientes que não respondem à antibioticoterapia. Para avaliar o papel do sulfametoxazol-trimetoprima na prevenção das recidivas em pacientes já tratados com ciclofosfamida e/ou prednisona, foi conduzido um estudo clínico prospectivo controlado por placebo com sulfametoxazol-trimetoprima em 81 pacientes com granulomatose de Wegener. Houve significativa redução no número de recidivas nos grupos tratados com sulfametoxazol-trimetoprima, embora o benefício tenha sido restrito à recidiva envolvendo o trato respiratório superior, e não à recidiva no trato respiratório inferior ou nos rins. Em contrapartida, a terapia de “manutenção” com sulfametoxazol-trimetoprima (após tratamento com ciclofosfamida) foi associada a maior taxa de recidiva em comparação com pacientes que não receberam tratamento de manutenção (42% *versus* 29%, respectivamente).

De modo semelhante, em estudo clínico randomizado de 65 pacientes com granulomatose de Wegener comparando o metotrexato com sulfametoxazol-trimetoprima, a terapia de metotrexato mostrou-se mais eficaz na manutenção de remissões do que o sulfametoxazol-trimetoprima usado isoladamente ou em associação à prednisona. Por conseguinte, o uso de sulfametoxazol-trimetoprima em pacientes com granulomatose de Wegener continua sendo objeto de controvérsia, e seus efeitos benéficos parecem limitar-se ao trato respiratório.

2. Metotrexato — O uso do metotrexato (MTX) foi estudado quase exclusivamente em pacientes com granulomatose de Wegener e basicamente nos com doença leve “limitada”, com pouco ou nenhum comprometimento renal. O MTX foi avaliado como alternativa à ciclofosfamida para a indução de remissão em um estudo clínico não controlado aberto, que mostrou taxa de resposta de 76% e taxa de remissão de 69%. O valor do MTX administrado semanalmente como agente de indução foi comparado com o da ciclofosfamida oral administrada diariamente em um estudo clínico controlado randomizado, conduzido em 100 pacientes com vasculite associada a ANCA “precoce” que não apresentavam manifestações com comprometimento de órgãos internos ou com potencial risco à vida, nem comprometimento renal significativo (foram excluídos os pacientes com nível de creatinina > 150 $\mu\text{mol}/\ell$, cilindros hemáticos urinários ou proteinúria > 1,0 g/dia). Embora a taxa de remissão em 6 meses não tenha sido estatisticamente diferente entre os dois grupos [MTX (89,8%) *versus* ciclofosfamida (93,5%) ($p = 0,041$)], a remissão foi retardada entre os pacientes tratados com MTX que apresentavam doença mais extensa ou comprometimento pulmonar. O tratamento com MTX foi associado a uma taxa significativamente mais alta de recidiva do que o com ciclofosfamida (69,5 *versus* 46,5%), e 45% das recidivas ocorreram enquanto os pacientes ainda estavam recebendo o MTX.

A eficiência do MTX na prevenção das recidivas após terapia de indução com ciclofosfamida também foi avaliada em estudos não controlados abertos, os quais revelaram taxas de recidiva de 37 a 52% com 61 a 72% das recidivas associadas à glomerulonefrite e 69% envolvendo o trato respiratório superior. Contudo, na ausência de grupos de controle apropriados, não é possível estimar se a terapia de manutenção com MTX reduz a taxa ou gravidade das recidivas.

Em resumo, o MTX parece constituir uma opção no tratamento dos pacientes com vasculite associada a ANCA leve, tendo função renal normal ou quase normal. No momento, os dados relativos a seu valor na terapia de manutenção mostram-se menos convincentes. A dose de MTX deve ser reduzida em 50% nos pacientes com insuficiência renal, sendo o seu uso contraindicado se a Ccr for < 10 mL/min . O sulfametoxazol-trimetoprima para a profilaxia da pneumonia pelo *Pneumocystis carinii* não pode ser usado concomitantemente com o MTX.

3. Azatioprina — O papel da azatioprina no tratamento dos pacientes com vasculite associada a ANCA foi examinado quanto à manutenção da remissão como alternativa de um ciclo prolongado de ciclofosfamida. Em um estudo clínico europeu multicêntrico de grande porte, 144 pacientes com vasculite associada a ANCA que obtiveram remissão com ciclofosfamida e prednisona por via oral foram randomizados para um ciclo contínuo de ciclofosfamida oral de 1 ano de duração ou transferidos para a azatioprina oral. Todos os pacientes passaram a receber azatioprina oral depois de 12 meses. No final de 12 meses de acompanhamento, o risco de recidiva não foi significativamente diferente nos dois grupos (13,7 *versus* 15,5%, $p = 0,65$), tampouco foi observada diferença significativa no risco de eventos adversos.

Nestes últimos anos, foram introduzidos na prática clínica vários agentes imunomoduladores novos, direcionados às células T, células B ou ambas, bem como para diversas vias pró-inflamatórias. Vários desses agentes foram avaliados de maneira limitada como terapia adjuvante ou de manutenção da vasculite associada a ANCA, incluindo os inibidores da proliferação dos linfócitos, micofenolato de mofetila e leflunomida, anticorpo antiCD52 humanizado indutor da depleção dos linfócitos, alenutuzumabe, anticorpo quimérico indutor da depleção das células B, rituximabe e bloqueadores da via do fator de necrose tumoral (TNF)- α , infliximabe e etanercepte. Todos esses agentes, à exceção do etanercepte, só foram avaliados como parte de estudos não controlados abertos de pequeno porte. O possível papel do etanercepte para a manutenção da remissão foi avaliado em um estudo clínico controlado por placebo e randomizado de 180 pacientes no Wegener’s Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). Além do etanercepte ou placebo, os pacientes receberam terapia convencional com glicocorticoides mais ciclofosfamida ou MTX. Depois de 3 a 6 meses de ciclofosfamida, os pacientes em remissão suspenderam a ciclofosfamida e foram tratados com etanercepte e MTX ou azatioprina (conforme o seu grau de insuficiência renal). Durante um acompanhamento médio de 27 meses, 72% dos pacientes obtiveram remissão sustentada, porém apenas 50% dos pacientes permaneceram em remissão durante o período remanescente do estudo clínico. Não houve diferenças significativas entre os grupos do etanercepte e de

controle no que concerne às taxas de remissão sustentada (69,7% *versus* 75,3%, $p = 0,39$), risco relativo de exacerbação da doença por 100 indivíduos/ano de acompanhamento (0,89, $p = 0,54$) ou gravidade das recidivas. Durante o estudo, 56,2% dos pacientes no grupo do etanercepte e 57,1% dos no grupo de controle tiveram pelo menos um evento adverso grave ou potencialmente fatal, ou morreram ($p = 0,90$). Concluiu-se que o etanercepte não foi eficaz na manutenção da remissão em pacientes com granulomatose de Wegener.

C. Transplante

Ocorre recidiva da vasculite associada a ANCA após transplante renal em cerca de 20% dos pacientes. O intervalo de tempo para a ocorrência de recidiva varia amplamente, desde alguns dias a vários anos após o transplante. Os pacientes com granulomatose de Wegener parecem tender mais a sofrer recidiva do que os pacientes com PAM ou glomerulonefrite crescêntica necrosante, e ANCA circulantes por ocasião do transplante não parecem aumentar o risco de recidiva depois do procedimento. Se o paciente estiver clinicamente em remissão, provavelmente não será necessário adiar o transplante até obter uma sorologia negativa para ANCA. Acreditamos ser necessário adiar o transplante em pacientes com doença ativa. Na maioria dos casos relatados, a doença recorrente após a realização de transplante respondeu de modo satisfatório ao tratamento com ciclofosfamida e pulsos de corticosteroides.

D. Terapia de suporte

Como os corticosteroides e ciclofosfamida continuam sendo a base do tratamento das VPV associadas a ANCA, é necessário envidar esforços especiais para minimizar as complicações do tratamento a curto e longo prazos. Sempre que os corticosteroides forem usados, a osteoporose poderá ser minimizada com a instituição precoce de suplementação de cálcio e vitamina D, bem como nos pacientes com osteoporose estabelecida, administração de calcitonina ou bifosfonatos (se não forem contraindicados pela azotemia ou esofagite). O rigoroso controle da pressão arterial com restrição de sódio e terapia anti-hipertensiva é essencial para minimizar o efeito aditivo da hipertensão na perda da função renal após a nefrite ativa. A manipulação hormonal durante a terapia citotóxica possibilita a preservação da função gonadal. Foi relatada a prevenção da infertilidade induzida pela ciclofosfamida com o uso de testosterona em homens e leuprolida em mulheres.

Booth A *et al.*: Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717.

de Groot K *et al.*: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461.

Eriksson P: Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540.

Keogh KA *et al.*: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262.

Langford CA *et al.*: Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:278.

Metzler C *et al.*: Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:315.

Nzeusseu TA *et al.*: Oral pamidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in premenopausal connective tissue disease (mainly lupus) patients. *Lupus* 2005;14:517.

Specks U: Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2005;52:2237.

► Prognóstico

A vasculite sistêmica não tratada está associada a uma taxa de mortalidade de 80% em 1 ano. A introdução de esteroides, azatioprina e ciclofosfamida levou a notável melhora na sobrevida, atingindo 84% e 76% em 1 e 5 anos, respectivamente. Os preditores de morte incluem idade avançada e creatinina na apresentação, extensão e gravidade da doença por ocasião do diagnóstico, hemorragia pulmonar e infecção relacionada com o tratamento.

A. Resposta ao tratamento

Os termos “remissão” e “recidiva” são definidos no Quadro 31.6. O tratamento com ciclofosfamida é benéfico em comparação com o uso exclusivo de corticosteroides na obtenção de remissão bem como na sobrevida do paciente. Os pacientes tratados com ciclofosfamida por vias intravenosa ou oral apresentam uma taxa de remissão a longo prazo entre 70 e 92%. Com base em uma grande coorte observacional de 350 pacientes com vasculite associada a ANCA, o sexo feminino, raça negra e idade potencialmente mais avançada foram associados a maior probabilidade de resistência ao tratamento. Mas não se sabe se os fatores socioeconômicos e o acesso ao atendimento médico podem contribuir para estas diferenças na resposta ao tratamento. Os pacientes com PR3-ANCA podem ter maior chance de remissão do que os com MPO-ANCA.

B. Recidiva

O risco de recidiva após resposta inicial ao tratamento é da ordem de 40%, entretanto os relatos variam entre 11 e 57%. O risco de recidiva não é uniforme entre os pacientes com vasculite associada a ANCA. Maior risco de recidiva foi associado ao diagnóstico de granulomatose de Wegener (em contraposição com a PAM). Com base em análise multivariada de 258 pacientes, PR3-ANCA bem como comprometimentos pulmonar e do trato respiratório superior constituíram fatores de risco independentes para a recidiva. Entre os pacientes que não apresentavam nenhum desses três fatores de risco, 26% sofreram recidiva em um período mediano de 62 meses (o período mediano entre os que sofreram recidiva foi de 20 meses). Diferentemente, 47% dos pacientes que apresentaram um único fator de risco sofreram

Quadro 31.6 Critérios para a resposta ao tratamento

Remissão: estabilização ou melhora da função renal (quando medida pelo nível sérico de creatinina), resolução da hematúria e das manifestações extrarrenais da vasculite sistêmica. A persistência da proteinúria não foi considerada indicador de persistência da atividade da doença.

Remissão durante a terapia: obtenção de remissão enquanto o paciente ainda está recebendo agentes imunossupressores ou corticosteroides administrados em uma dose superior a 7,5 mg/dia de prednisona ou seu equivalente.

Resistência ao tratamento: (1) declínio progressivo da função renal com persistência de sedimento urinário ativo ou (2) persistência ou aparecimento recente de qualquer manifestação extrarrenal de vasculite apesar da terapia imunossupressora.

Recidiva: ocorrência de pelo menos um dos seguintes eventos: (1) rápida elevação do nível sérico de creatinina, acompanhada de sedimento urinário ativo; (2) biopsia renal que demonstra necrose ativa ou formação crescêntica; (3) hemoptise, hemorragia pulmonar ou nódulos recentes ou em expansão, sem qualquer evidência de infecção; (4) vasculite ativa dos tratos respiratório ou gastrointestinal, demonstrada por endoscopia com biopsia; (5) irite ou uveíte; (6) mononeurite múltipla recente; (7) vasculite necrosante identificada por biopsia de qualquer tecido.

Adaptado, com autorização, de Nachman PH *et al.*: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33.

recidiva em um período mediano de 39 meses (correspondendo a um aumento de duas vezes no risco de recidiva; IC de 95%: 1,1; 3,9, $p = 0,038$). Entre os pacientes que apresentaram os três fatores de risco, 73% tiveram recidiva em um período mediano de 17 meses (o tempo médio para a ocorrência de recidiva entre os que sofreram recidiva foi de 15 meses), correspondendo a um aumento de 3,7 vezes no risco de recidiva (IC de 95%: 1,4; 9,7, $p = 0,007$) em comparação com os que não apresentaram fator de risco.

Tipicamente, a recidiva ocorre no mesmo sistema de órgãos inicialmente acometido pela doença, embora também se verifique o comprometimento de outros sistemas orgânicos. As recidivas nos rins são anunciadas pelo aparecimento de hematúria microscópica, cilindros hemáticos e agravamento da função renal. As flutuações na quantidade de proteinúria não constituem bons

indicadores de doença ativa, estando mais relacionadas com a glomeruloesclerose. Felizmente, obtém-se uma taxa semelhante de resposta no tratamento da recidiva e doença inicial. A recidiva plenamente estabelecida da vasculite deve ser tratada com um ciclo repetido de prednisona e ciclofosfamida. Em geral, esses pacientes necessitam de manutenção da imunossupressão a longo prazo com azatioprina, MTX, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida. A melhor maneira de tratar as recidivas mais leves constitui objeto de substancial pesquisa. Em um esforço para limitar a exposição dos pacientes em recidiva a ciclos repetidos de agentes citotóxicos com seus riscos associados, estão sendo avaliadas terapias alternativas ou adjuvantes menos tóxicas.

C. Fatores de prognóstico

Vários estudos examinaram a questão dos fatores de prognóstico na VPV associada a ANCA. Em nossa experiência, a hemorragia pulmonar constituiu o determinante mais importante da sobrevida dos pacientes, e outros achados pulmonares (p. ex., infiltrados, nódulos ou cavidades) não aumentaram o risco de morte.

O risco de DRT é determinado, em grande parte, pelo grau de disfunção renal por ocasião do diagnóstico. O nível sérico de creatinina constitui o marcador isolado prognóstico mais importante para o desfecho renal a longo prazo, conforme exemplificado por um aumento de 1,24 no risco de DRT para cada aumento de 1 mg/dl nos níveis séricos de creatinina em condições basais. Todavia, não existe limiar de disfunção renal abaixo do qual o tratamento seja fútil, visto que ocorre remissão em 57% dos indivíduos com TFG estimada de < 10 ml/min. Os dados histopatológicos da fibrose renal crônica (glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular) foram consistentemente associados a desfechos renais sombrios. O impacto da lesão renal como preditor de resistência ressalta a importância do diagnóstico precoce e instituição imediata da terapia.

Booth AD *et al.*: Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776.

Booth AD *et al.*: Renal vasculitis—an update in 2004. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1964.

Sanders JS *et al.*: Risk factors for relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: tools for treatment decisions? *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S94.

Nefrite do lúpus

James E. Balow, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Anticorpos antinuclear e antiDNA.
- ▶ Diminuição dos componentes do complemento C3 e C4.
- ▶ Depósito de imunocomplexos nefritogênicos.
- ▶ Espectro clínico de hematúria, proteinúria, hipertensão e insuficiência renal.
- ▶ Principais classes patológicas da nefrite do lúpus (NL): classe I, NL mesangial mínima; classe II, NL proliferativa mesangial; classe III, NL focal; classe IV, NL difusa (segmentar/global); classe V, NL membranosa; e classe VI, NL com esclerose avançada.
- ▶ Vasculopatias renais aguda e crônica bem como lesão tubulointersticial variáveis.

▶ Considerações gerais

São observadas evidências de autoimunidade patogênica nos rins da maioria dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os efeitos clínicos e patológicos dos processos autoimunes mal funcionantes vão desde glomerulonefrite progressiva leve e indolente a grave e progressiva.

A base imunológica da autoimunidade no LES é complexa, não tendo ainda sido elucidada por completo; entretanto, há evidências de desregulação nas vias imunes tanto humoral quanto celular. A presença de autoanticorpos dirigidos contra uma variedade de antígenos nucleares constitutivos consiste em elemento fundamental na definição do LES. Entre esses autoanticorpos, os antiDNA parecem os mais nefritogênicos, embora outros autoanticorpos se encontrem claramente envolvidos em muitos casos.

Vários tipos de imunocomplexo parecem estar envolvidos. O paradigma clássico consiste no depósito de imunocomplexos circulantes pré-formados, inicialmente nos interstícios mesangiais, com subsequente disseminação no espaço subendotelial, manifestada por estágios progressivos de doença proliferativa

mesangial e endocapilar. Um modelo alternativo parte do pressuposto de que remanescentes nucleares circulantes, produzidos pela degradação celular apoptótica excessiva, ligam-se a sítios capilares glomerulares com subsequente ligação de autoanticorpos aos antígenos “plantados” e formação de agregados de imunocomplexos.

As observações realizadas no modelo animal de nefrite de Heymann e nas formas congênitas raras de nefropatia membranosa humana indicam que os autoanticorpos são capazes de reagir com agentes constitutivos dos podócitos glomerulares. Ainda não foi comprovado definitivamente se esta produção *in situ* e acúmulo de imunocomplexos ao longo da superfície externa (subepitelial) do capilar glomerular são operantes na NL membranosa humana.

Foi proposto um mecanismo autoimune por lesão direta e mediado por células direcionado a vários componentes do néfron com base, essencialmente, na alta frequência de infiltração das células mononucleares em diversas formas de NL. Apesar da presença comum de células linfóides infiltrativas, não existe prova direta de um mecanismo patogênico na NL humana (análogo à lesão dos néfrons na rejeição de aloenxerto renal mediada por células).

A história natural do LES é conhecida mais precisamente a partir de estudos de modelos murinos, nos quais a morte por NL progressiva ocorre regularmente, a não ser que impedida pelo uso de esquemas imunossupressores efetivos. Evidências de história natural comparavelmente sombria na NL humana algumas vezes são observadas com lesão grave e insuficiência renal em pacientes de poucos recursos que não têm acesso às modernas terapias clínicas. É gratificante verificar que os numerosos avanços terapêuticos melhoraram radicalmente o prognóstico da NL nas últimas décadas.

▶ Achados clínicos

As manifestações clínicas do LES são extremamente variáveis. No ambiente da prática clínica, deve-se suspeitar do diagnóstico de LES quando há evidências de doença multissistêmica juntamente com autoanticorpos dirigidos contra os antígenos nucleares. Idealmente, o diagnóstico de LES deve basear-se na

existência de quatro ou mais critérios definidos pelo American College of Rheumatology; entretanto, convém ressaltar que esses critérios foram criados mais com a intenção de padronizar critérios de elegibilidade para a inclusão de indivíduos em estudos de pesquisa do LES do que estabelecer critérios diagnósticos para o LES na prática clínica.

A. Sinais e sintomas

A glomerulonefrite raramente constitui a manifestação-sentinela do LES. Uma exceção a este princípio é a NL membranosa, em que até 25% dos pacientes não apresentam manifestações extrarrenais, só podendo o diagnóstico de LES ser considerado durante um extenso acompanhamento.

O principal desafio aos clínicos consiste em detectar a NL clinicamente significativa antes do aparecimento dos sintomas francos. Os pacientes com diagnóstico provável ou comprovado de LES devem ser cuidadosamente indagados a respeito do que podem habitualmente considerar alterações triviais na coloração da urina, nictúria e micção com espuma, visto que cada uma delas pode indicar o início de NL oculta.

B. Achados laboratoriais

As evidências de hematúria, proteinúria ou sedimento urinário patológico no exame de urina de triagem habitualmente confirmam a NL. Entretanto, o médico perspicaz deve estar atento para o fato de que os exames de urina falsos negativos, particularmente anormalidades do sedimento urinário, são relativamente comuns em laboratórios clínicos de grande movimento. Convém informar à equipe do laboratório quais amostras de urina provêm de pacientes de LES para que possam ser submetidos a exame minucioso.

A proteinúria é tradicionalmente quantificada em uma coleta de urina de 24 h. Entretanto, a razão proteína/creatinina urinária (cujo valor se aproxima do número de gramas por dia de proteinúria) está se tornando amplamente aceita como alternativa mais conveniente para os pacientes, particularmente na monitoração de alterações da proteinúria com o decorrer do tempo.

Os testes sorológicos incluem anticorpos antinucleares, anti-DNA e antifosfolípido, úteis ao diagnóstico do LES e suas complicações. A diátese de coagulação produzida pela síndrome do anticorpo antifosfolípido pode aumentar o risco de tromboembolismo da síndrome nefrótica persistente. Os títulos elevados de anticorpos anti-DNA e níveis deprimidos dos componentes C3 e C4 do complemento correlacionam-se com a NL proliferativa ativa; alterações nos níveis desses testes sorológicos tendem a ser mais úteis do que os seus valores absolutos para monitorar a atividade da nefrite durante o acompanhamento.

C. Exames especiais

A biópsia renal é principalmente valiosa para categorizar o tipo e gravidade da NL. O esquema de classificação foi recentemente revisto e atualizado (Quadro 32.1). As discordâncias entre os achados clinicopatológicos são comuns com o decorrer do tempo, podendo ser necessário repetir a biópsia renal para o estadiamento (ou potencialmente a reclassificação) da doença renal.

Quadro 32.1 Classificação da nefrite do lúpus (NL)

Classe I

NL mesangial mínima: microscopia óptica normal; depósitos imunes mesangiais

Classe II

NL proliferativa mesangial: hiperplasia mesangial; expansão da matriz mesangial

Classe III

NL focal: menos de 50% dos glomérulos exibem glomerulonefrites endocapilar ou extracapilar segmentar (< 50% dos tufo) ou global (> 50% dos tufo) ativa ou inativa; depósitos subendoteliais

Classe IV

NL difusa: mais de 50% dos glomérulos apresentam glomerulonefrites endocapilar ou extracapilar com depósitos subendoteliais; a NL difusa segmentar (IV-S) e a global (IV-G) são definidas por > 50% dos glomérulos afetados com lesões segmentares e globais, respectivamente

Classe V

NL membranosa: espessamento das alças capilares em associação a depósitos imunes subepiteliais na imunofluorescência e microscopia eletrônica

Classe VI

NL com esclerose avançada: > 90% dos glomérulos exibem esclerose global

O conhecimento dos achados na patologia da biópsia renal influencia fortemente as decisões terapêuticas na NL. Foi constatado que a instituição de terapia mais agressiva, particularmente com agentes citotóxicos, ocorre mais precocemente quando os médicos têm o benefício dos dados de patologia renal.

▶ Diagnóstico diferencial

Várias doenças sistêmicas, particularmente as vasculites sistêmicas, possuem características que geralmente se superpõem às do LES e NL. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) possibilitam habitualmente uma discriminação entre a NL e vasculite renal; entretanto, é necessário estar atento para o fato de que um pequeno subgrupo de pacientes com diagnóstico definitivo de LES apresenta autoanticorpos ANCA.

Os pacientes com artrite reumatoide podem apresentar hematúria em associação à nefrite mesangial leve ou proteinúria em associação a nefropatia membranosa. A doença mista do tecido conjuntivo raramente tem sido associada a glomerulonefrite que, entretanto, pode ser indistinguível das várias classes de NL.

Sabe-se que a microangiopatia trombótica ocorre como processo superposto em alguns pacientes com LES e NL. O papel potencial dos anticorpos anticardiolipina ou antifosfolípido como causa da doença renal do lúpus não está resolvido; todavia, parece responder por alguns casos de vasculopatia extraglomerular em pacientes com LES.

► Complicações

As complicações da NL resultam da fisiopatologia intrínseca da doença glomerular — como hipertensão, síndromes nefrítica e nefrótica, além de insuficiência renal — bem como dos efeitos colaterais do tratamento. Embora os médicos que tratam dos pacientes com NL tenham focado tradicionalmente as intervenções terapêuticas para reduzir os riscos de insuficiência renal, existe um reconhecimento emergente de que o tratamento pode ser necessário para impedir as complicações cardiovasculares e tromboembólicas decorrentes da síndrome nefrótica prolongada. Com efeito, há evidências do benefício de obter até mesmo uma remissão parcial da proteinúria (para um nível subnefrótico) com um efeito salutar sobre o paciente e a sobrevida renal. Além das terapias imunossupressoras padronizadas, todo o arsenal de estratégias de proteção renal é justificado no tratamento da NL, particularmente o uso de antagonistas da angiotensina e estatinas hipolipêmicas.

► Tratamento

O tratamento ideal para os pacientes com NL demanda habitualmente a integração entre nefrologistas e reumatologistas. A maioria dos pacientes com LES requer alguma dose de corticosteroides, antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroides

(AINE) para o controle da doença extrarrenal comumente debilitante, mais bem-avaliada e tratada por reumatologistas. Em contrapartida, a delineação dos aspectos mais ocultos da doença renal e integração dos resultados de biópsia renal são mais bem realizadas e avaliadas por nefrologistas. O tratamento clínico com ambas as equipes oferece o melhor ambiente para uma comunicação efetiva e cuidados abrangentes de pacientes com LES e NL.

As opções de agentes imunossupressores para os pacientes com NL estão resumidas no Quadro 32.2. As recomendações clínicas baseadas em evidências, obtidas de estudos clínicos controlados, são limitadas, ainda não se tendo chegado a um consenso sobre as diretrizes da prática clínica. Espera-se que os resultados de estudos clínicos multicêntricos em andamento possam ajudar a priorizar as opções terapêuticas atuais para o tratamento das várias formas de NL nos próximos anos.

A. Corticosteroides

Os pacientes com início recente de NL das classes III, IV ou V devem receber uma prova terapêutica com corticosteroides em altas doses. Os pacientes que não conseguem obter uma remissão completa da nefrite em 6 a 8 semanas devem ser tratados com agentes citotóxicos adjuvantes (ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila), conforme descrito adiante. Com base nas evidências

Quadro 32.2 Opções de agentes imunossupressores e diretrizes para a sua administração na nefrite do lúpus

Corticosteroides

Prednisona: iniciar com 1 mg/kg/dia durante aproximadamente 6 a 8 semanas; diminuir gradualmente a dose em cerca de 0,25 mg/kg/dia nas próximas 6 a 8 semanas; procurar passar para a terapia de manutenção com doses baixas em dias alternados; com frequência, nos pacientes com nefrite lúpica membranosa, inicia-se o tratamento com doses comparáveis de prednisona em dias alternados.

Metilprednisolona em pulsos: iniciar com três pulsos intravenosos diariamente, de 1 g cada um; continuar com um único pulso mensalmente, durante 6 meses ou mais, em pacientes com nefrite lúpica grave (habitualmente em associação à ciclofosfamida em pulsos).

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida em pulsos: se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada for > 30 mL/min, iniciar com doses únicas mensais de $0,75$ g/m² da área de superfície corporal (ASC), administradas por via intravenosa durante 1 h; se a TFG for < 30 mL/min, a dose inicial deverá ser de $0,5$ g/m² de ASC; ajustar as doses subsequentes para uma dose máxima de $1,0$ g/m² de ASC de acordo com a contagem mínima de leucócitos (que não deve ser < 1.500) nos dias 10 e 14 após o tratamento. Todos os tratamentos com pulsos de ciclofosfamida devem incluir uma proteção da bexiga através da administração de mesna oral ou intravenosa, líquidos para obter uma diurese de > 150 mL/h e micção frequente durante 24 h; considerar o tratamento antiemético antecipado com dexametasona, em dose única de 10 mg, mais ondansetrona ou granisetrona antes das infusões de ciclofosfamida; os esquemas em pulsos continuam habitualmente 1 vez/mês, durante 6 meses, passando para a ciclofosfamida em pulsos trimestral ou terapia de manutenção alternativa com micofenolato ou azatioprina.

Ciclofosfamida oral diariamente: iniciar com 2 mg/kg/dia (em dose única pela manhã); diminuir gradualmente a dose, quando necessário, para manter a contagem de leucócitos > 4.000 ; a duração da terapia é habitualmente de < 3 meses; depois de 3 meses, considerar uma transição para a terapia de manutenção com azatioprina ou micofenolato (o custo da ciclofosfamida, em uma dose de 150 mg/dia, é de aproximadamente 10,74 dólares/dia).

Azatioprina

Iniciar com 2 mg/kg/dia como terapia de manutenção (custo da azatioprina em uma dose de 150 mg/dia: cerca de 2,79 dólares/dia).

Micofenolato de mofetila

Iniciar com uma dose de 0,5 g 2 vezes/dia, aumentando semanalmente até 1,0 g 3 vezes/dia, de acordo com a tolerância gastrointestinal (o custo do micofenolato de mofetila, em uma dose de 3 g/dia, é de cerca de 33,60 dólares/dia).

Ciclosporina

Iniciar com 5 mg/kg/dia, ajustando a dose, diminuindo-a de acordo com os efeitos colaterais, particularmente azotemia e hiperpotassemia (custo da ciclosporina A em uma dose de 350 mg/dia: cerca de 17,50 dólares/dia).

atuais, os pacientes com necrose fibrinoide substancial e/ou crescência celulares em amostras de biopsia renal devem iniciar diretamente a terapia combinada com pulsos de metilprednisolona e ciclofosfamida durante 6 meses ou mais.

B. Ciclofosfamida

Os resultados do tratamento precoce da NL murina e as metanálises de estudos clínicos em seres humanos indicam que a ciclofosfamida está entre os agentes imunossupressores mais eficazes para a NL. Contudo, os efeitos colaterais da ciclofosfamida administrada diariamente são enormes, particularmente depois de 3 meses, razão pela qual a prescrição da terapia diária tornou-se limitada. O índice terapêutico da ciclofosfamida melhora com a administração da terapia em pulsos intermitentes, que passou a ser amplamente aceita como abordagem-padrão para a administração da ciclofosfamida.

O aparecimento da ciclofosfamida (em pulsos) como padrão terapêutico para a NL proliferativa provém de observações em vários estudos clínicos a longo prazo relatados pelos National Institutes of Health. O conjunto de evidências indica que a ciclofosfamida produz as taxas mais sustentadas de remissão renal, as menores taxas de lesão cumulativa em biopsia renal e, por fim, a menor taxa de progressão para a insuficiência renal terminal. O risco substancial de toxicidade gonadal envolvido com ciclos extensos de ciclofosfamida foi o principal motivo de prosseguir as pesquisas para terapias alternativas na NL.

C. Micofenolato de mofetila

O ácido micofenólico foi inicialmente testado e logo depois abandonado para o tratamento das doenças reumáticas na década de 1960. Foi reformulado e, inicialmente, comparado com a azatioprina na prevenção de rejeição em receptores de aloenxertos renais. O micofenolato foi aprovado com base na sua vantagem sobre a azatioprina na obtenção de uma frequência reduzida de episódios de rejeição aguda. Surgiram dúvidas sobre a relação custo-eficiência do micofenolato em virtude de seu elevado custo e falta de benefício comprovado no prolongamento da sobrevida do aloenxerto (quando comparado à azatioprina).

Vários estudos clínicos não controlados do micofenolato na NL sugeriram que essa terapia pode ser útil aos pacientes que não conseguem obter uma resposta satisfatória à ciclofosfamida. Desde 2000, dois estudos clínicos controlados, comparando a terapia de indução com o micofenolato de mofetila *versus* ciclofosfamida (Chan study: Daily cyclophosphamide e Ginzler study: Monthly pulse therapy) indicaram taxas comparáveis de remissão renal e sobrevida renal a curto prazo, porém com menos efeitos colaterais, em pacientes tratados com 1 a 3 g/dia de micofenolato de mofetila. Um estudo clínico controlado, conduzido por Contreras, comparando as terapias de manutenção com ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato de mofetila, indicou que os melhores desfechos renais e de pacientes foram obtidos com o último.

Tendo em vista estudos históricos demonstrando que vários tratamentos — como a azatioprina, ciclofosfamida, combinação de azatioprina e ciclofosfamida, e até mesmo prednisolona isoladamente — produzem taxas de sobrevida renal a curto prazo e prazo intermediário comparáveis, muitas autoridades argumentam

que a escolha definitiva entre os agentes imunossupressores mais recentes deve aguardar uma comprovação dos desfechos renais a longo prazo depois de 5 anos ou mais de observação.

D. Azatioprina

É um agente imunossupressor relativamente fraco em estudos de NL tanto murina quanto humana. Foi relegada, em sua maior parte, para uso como agente poupador de esteroide e manutenção bem-tolerada e de menor custo depois das terapias de indução com ciclofosfamida ou micofenolato.

E. Terapias experimentais

Vários estudos envolvendo novos agentes terapêuticos para a NL encontram-se em andamento. Os agentes avaliados em tais estudos estão resumidos no Quadro 32.3. O *web site* www.clinicaltrials.gov é um recurso potencialmente útil na procura de estudos que possam estar recrutando pacientes, juntamente com informações sobre elegibilidade e critérios de exclusão.

F. Nefrite do lúpus membranosa com função renal estável

Os pacientes com NL membranosa que apresentam função renal normal e proteinúria subnefrótica podem não necessitar de terapia imunossupressora agressiva e ser tratados adequadamente com antagonistas da angiotensina e estatinas de acordo com a necessidade para hiperlipidemia. Os pacientes com proteinúria de alto grau na faixa nefrótica, particularmente quando prolongada e se não melhora com antagonistas da angiotensina, devem ser tratados com esquemas semelhantes, porém menos intensos, de corticosteroides mais ciclofosfamida ou micofenolato. Se a função renal estiver bem-preserveda, a ciclosporina também constituirá uma alternativa eficaz em pacientes com NL membranosa. A duração ideal de tratamento ainda não foi definida, porém a recidiva da proteinúria é particularmente

Quadro 32.3 Terapias experimentais para o lúpus eritematoso sistêmico e a nefrite do lúpus

Agentes químicos

Tacrolimo
Sirolimo

Anticorpos monoclonais (alvos)

Rituximabe (CD20, células B)
Epratuzumabe (CD22, células B)
MEDI-545 (interferon α)
Belimumabe (citocina BlyS)
Tocilizumabe (receptor de interleucina 6)
Infliximabe (fator de necrose tumoral)

Inibidores da coestimulação

CTLA4-Ig, abatacepte, belatacepte (CD80/86)

Tolerógenos

Abétimo, LJP-394 (antiDNA)
Transplantes de células-tronco autólogas

provável após a interrupção da ciclosporina, o que levou a uma estratégia de redução lenta e gradual da ciclosporina por um período muito extenso de tempo antes de sua suspensão (a não ser que haja suspeita clínica ou evidências patológicas de significativa nefrotoxicidade pela ciclosporina).

► Prognóstico

O prognóstico da NL proliferativa das classes III e IV melhorou, passando de uma sobrevida renal de 5 anos < 20% durante o período de 1960 a 1980 para > 80% no período de 1980 a 2000. Essa melhora no prognóstico foi atribuída principalmente ao crescente uso da ciclofosfamida. Os dados preliminares focados na obtenção da remissão renal sugerem que o micofenolato pode ter benefícios comparáveis aos da ciclofosfamida, mas ainda não foi estabelecido se o primeiro produz uma sobrevida renal a longo prazo comparável.

Em pacientes que evoluem para a doença renal terminal devido à NL, existe considerável controvérsia sobre a prevalência do LES ativo durante a diálise de manutenção e o risco de NL recorrente nos aloenxertos renais. Em geral, os pacientes devem permanecer clínica e sorologicamente inativos durante cerca de 1 ano antes do transplante renal. Relatos recentes sugerem que é comum haver recidiva da NL de baixo grau; todavia, felizmente a nefrite clinicamente significativa e perda do enxerto são raras.

Chan TM *et al.*: Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14:265.

Contreras G *et al.*: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971.

Ginzler EM *et al.*: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219.

Discrasias dos plasmócitos

33

Richard J. Glassock, MD, e Arthur H. Cohen, MD

Os rins podem ser afetados de diversas maneiras nas discrasias dos plasmócitos; todas as lesões importantes resultam do acúmulo/depósito da paraproteína em alguns ou em todos os componentes renais (Quadro 33.1). As diferentes anormalidades são determinadas mais pelas propriedades da paraproteína do que pela resposta do paciente. Os rins podem ser o único órgão acometido [lesão conhecida como nefropatia com cilindros de Bence Jones (“rim do mieloma”)] ou constituir parte de processos sistêmicos (amiloidose, doença por depósito de imunoglobulina monoclonal). Um diagnóstico de discrasia dos plasmócitos nem sempre pode ser estabelecido antes da descoberta de anormalidade da função renal. A biopsia renal, realizada para identificar um diagnóstico etiológico, não raramente fornece a indicação inicial de discrasia dos plasmócitos. Embora o mieloma múltiplo (MM) possa ser diagnosticado, é importante reconhecer que alguns dos distúrbios discutidos neste capítulo podem estar associados a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) ou apenas a discreto aumento nos plasmócitos medulares. As manifestações clínicas dependem do tipo de comprometimento renal, componente do tecido renal afetado e presença de apenas uma ou mais lesões. A definição da lesão específica depende das características patológicas teciduais, visto que os achados clínicos e laboratoriais frequentemente não possibilitam de imediato o estabelecimento de um diagnóstico específico.

Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, *et al.*: Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379. [PMID: 14671610]

Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B: Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:875. [PMID: 9740176]

AMILOIDOSE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Proteinúria maciça.
- ▶ Insuficiência renal.

- ▶ Cadeias leves (CL) monoclonais livres no soro ou urina.
- ▶ Biopsia renal que revela depósitos extracelulares característicos.

Considerações gerais

O Quadro 33.2 fornece uma classificação moderna sobre a amiloidose sistêmica (AL) com base na natureza da proteína amiloide que se deposita nos tecidos. A amiloidose é um distúrbio de dobramento anormal de proteína em que proteínas normalmente solúveis se depositam nos tecidos na forma de estruturas fibrilares, as quais alteram a função orgânica e produzem doença. As proteínas são dobradas em lâminas β -pregueadas, resultando em alta afinidade pelo vermelho congo e vários outros corantes metacromáticos. Apenas uma variedade da amiloidose também constitui uma paraproteína, isto é, a amiloidose AL, em que as fibrilas são constituídas de uma ou outra CL das imunoglobulinas. Embora esta discussão seja enfocada apenas em tal forma de amiloidose sistêmica, convém lembrar que o amiloide também pode ocorrer em uma forma localizada. A identificação da natureza bioquímica precisa da fibrila amiloide exige o exame de uma amostra de tecido com uma combinação de imunofluorescência ou testes de imunoperoxidase e, com frequência, bioquímicos. O exame genético também pode ser necessário no caso das amiloidoses hereditárias.

A amiloidose é uma doença incomum que acomete cerca de 12 indivíduos por milhão da população por ano, em que cerca de 15% representam formas hereditárias, consistindo o restante em formas não genéticas adquiridas. Quaisquer raça, sexo ou etnicidade podem ser afetados.

Patogenia

As fibrilas amiloides AL derivam da região N-terminal (domínio variável) das CL de imunoglobulinas monoclonais, mais comumente λ do que κ . As fibrilas amiloides AL podem depositar-se em quase todos os tecidos, exceto o cérebro. Certas CL são mais “amiloidogênicas” do que outras. Além disso,

Quadro 33.1 Distúrbios renais selecionados nas discrasias dos plasmócitos

I. Doenças do depósito de imunoglobulinas monoclonais	Paraproteína típica
A. Amiloide	λ
B. Doença do depósito de cadeias leves	Cadeia leve κ
C. Doença do depósito de cadeias pesadas	Cadeia pesada da IgG
D. Doença do depósito de cadeias leves e pesadas	Cadeia pesada da IgG ou cadeia leve κ ou cadeia leve λ
E. Glomerulonefrite com depósitos organizados de imunoglobulinas monoclonais (glomerulopatia imunotactóide [GOMIDD])	Crioglobulinemia da IgG, IgA ou IgM
F. Crioglobulinemia monoclonal	
II. Nefropatia dos cilindros de Bence Jones (mieloma)	

Quadro 33.2 Classificação e nomenclatura das amiloidoses sistêmicas

Proteína amiloide	Precursor	Síndrome
AL	Cadeia leve de Ig	Amiloide "primário" Mieloma múltiplo
AH	Cadeia pesada de Ig	Amiloide "primário" Mieloma múltiplo
AA	Amiloide A sérico	Amiloide "secundário"
ATTR	Transtiretina	Hereditária, autossômica dominante (AD)
AApoI	Apolipoproteína AI	Hereditária, AD
AApoII	Apolipoproteína AII	Hereditária, AD
AGel	Gelsolina	Hereditária, AD
AFib	Cadeia α do fibrinogênio	Hereditária, AD
ACys	Cistatina C	Hereditária, AD
A β_2 M	β_2 -microglobulina	Amiloide de diálise

Modificado, com autorização, de Editorial: Amyloid fibril protein nomenclature-2002. Amyloid 2002;9:197.

diferenças na região variável da LC (λ) podem determinar os locais de depósito do amiloide. V λ VI resulta em comprometimento renal predominante, e outras (V λ II ou III) tendem mais a exibir comprometimento cardíaco dominante ou de outros órgãos. A amiloidose AL também é conhecida como amiloidose primária, em grande parte como lembrança da literatura mais antiga. Uma cadeia pesada monoclonal truncada raramente pode causar amiloide (conhecido como amiloide AH).

As fibrilas na amiloidose AL são compostas de fragmentos da porção variável das CL monoclonais (λ mais frequentemente do que κ). Na amiloidose AA, as fibrilas são compostas da proteína amiloide A sérica. Na amiloidose hereditária, as fibrilas consistem na proteína mutante (p. ex., cadeia alfa do fibrinogênio). Essas formas podem ser diferenciadas através de exames imunoisto-lógicos apropriados de tecido de biopsia (ver adiante). Como as CL monoclonais podem depositar-se nos tecidos e resultar em outra doença (ver doença do depósito de imunoglobulinas monoclonais), é evidente ser necessário um fator adicional para formar os aspectos morfológicos característicos do amiloide. Provavelmente, as CL precisam ser fagocitadas por macrófagos, onde são metabolizadas em fragmentos pré-amiloides, que são secretados e se precipitam nos tecidos. Nos rins, os glomérulos constituem o principal local de acúmulo, e as arteríolas, artérias, interstício e membrana basal tubular são acometidos em graus ligeiramente menores.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Quase qualquer discrasia das células B pode estar associada à amiloidose AL, que se desenvolve em cerca de 10 a 15% dos casos de MM. A maioria dos casos de amiloidose AL não está associada ao MM, porém se desenvolve em associação à GMSI ou como distúrbio "primário". Uma paraproteína monoclonal de CL livres pode ser detectada no soro ou urina da maioria dos pacientes. Como os pacientes idosos raramente (5 a 10%) podem apresentar GMSI, é necessário ter cautela para não superinterpretar a importância de um pequeno "pico" de paraproteína na eletroforese das proteínas séricas.

O aspirado ou biopsia de medula óssea podem revelar MM franco, mas isto não ocorre com frequência. O distúrbio acomete igualmente ambos os sexos, porém é muito incomum em indivíduos com < 40 anos. As manifestações clínicas, que dependem do(s) local(is) de depósito do amiloide, podem ser muito variadas, sendo mais comuns as manifestações cardíacas [insuficiência cardíaca devido à miocardiopatia restritiva, doença do nódulo atrioventricular (AV) ou "pseudoinfarto", ou padrões de baixa voltagem no ECG], renais (síndrome nefrótica, proteinúria sintomática e insuficiência renal), lingual (macroglossia), gastrintestinais (má absorção e distúrbios de motilidade), dos nervos periféricos [sensoriais ("meia e luva") e neuropatias motoras bem como síndrome do túnel do carpo], nervos autônomos (hipotensão ortostática, impotência e gastroparesia), cutâneas (pápulas, nódulos, púrpura e equimoses com traumatismo mínimo), articular (poliartrite da cintura escapular) e da coagulação (deficiência dos fatores IX e X com sangramento). A macroglossia é quase patognomônica da amiloidose AL. Deve-se suspeitar sempre de amiloidose AL em pacientes que apresentam proteinúria inexplicada (como a síndrome nefrótica), insuficiência cardíaca não isquêmica, neuropatia periférica ou hepatomegalia depois dos 40 anos. A hipertensão e hematuria são consideradas incomuns na amiloidose renal, porém pode ocorrer hipertensão grave quando sobrevém a insuficiência renal, e surgir hematuria normomórfica devido ao comprometimento da bexiga com amiloide. O comprometimento renal é revelado

principalmente pela proteinúria, que algumas vezes pode ser maciça (> 20 g/dia), levando a problemas de desnutrição proteica, edema grave e depleção de volume.

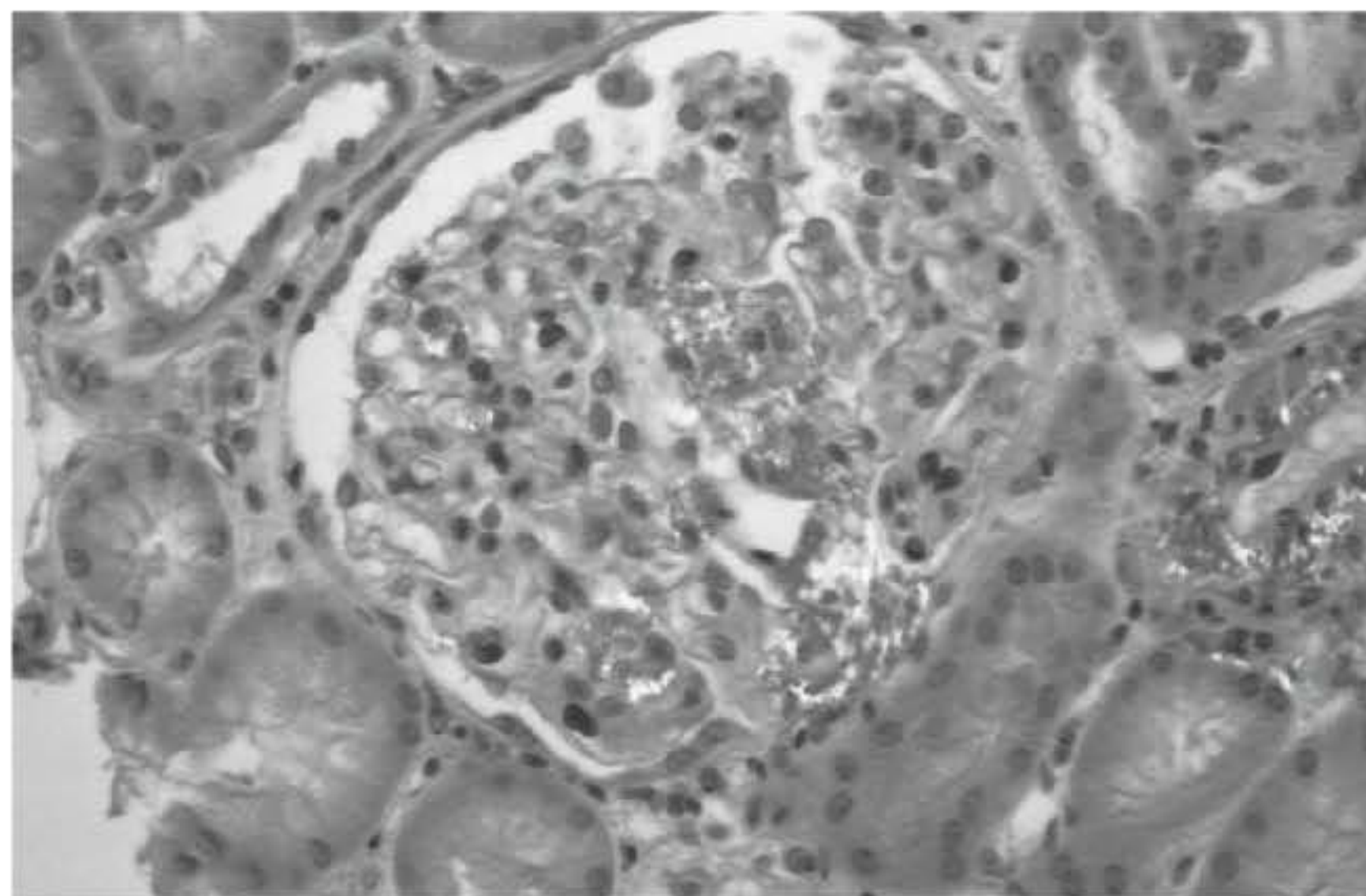
Pode-se suspeitar do diagnóstico de amiloidose AL com base na anamnese e exame físico, porém o diagnóstico requer confirmação histológica. As biopsias renais (na proteinúria), aspirado de gordura abdominal ou biopsias da mucosa retal são preferidas. Deve-se evitar a biopsia de fígado aumentado e firme na amiloidose AL devido ao risco de sangramento. Esse risco de sangramento excessivo não parece ocorrer com a biopsia renal, a não ser que o paciente tenha deficiência grave do fator IX ou do X.

Os exames não histológicos podem ser úteis, porém não são diagnósticos. A ultrassonografia cardíaca pode revelar ecogenicidade “brilhante” e comprometimento da contratilidade ou do relaxamento dos ventrículos na amiloidose cardíaca. Com frequência, a ultrassonografia do abdome revela rins ecogênicos de tamanho normal ou aumentado. A trombose da veia renal pode ser detectada por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) em pacientes com síndrome nefrótica.

Como o componente amiloide P sérico (SAP) está universalmente presente na amiloidose (AL bem como em outros tipos), o SAP marcado com isótopo radioativo (I^{125}) tem sido utilizado para detectar depósitos amiloides e quantificar sua modificação ou resolução com o tratamento; todavia, a disponibilidade desse exame é muito limitada. Foram também desenvolvidos ensaios altamente sensíveis e específicos das CL livres circulantes, devendo ser usados tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento dos pacientes com amiloidose AL a fim de avaliar a “carga” de CL.

B. Achados patológicos

Os aspectos do amiloide na microscopia óptica caracterizam-se pela infiltração de locais extracelulares por material amorfo acelular de coloração pálida, positivo na coloração pelo vermelho congo e com birrefringência verde-maçã sob a luz polarizada (Fig. 33.1). Na microscopia eletrônica, o amiloide é composto de fibrilas não ramificadas, habitualmente de disposi-



▲ **Fig. 33.1** Coloração pelo vermelho congo com luz polarizada; amiloide em vários segmentos do glomérulo e na parede da arteríola.

ção aleatória, de comprimento indefinido e com cerca de 10 nm de espessura. Na imunofluorescência (IF), o amiloide AL cora-se mais comumente para a CL λ (cerca de 75%) e, com menos frequência, para a CL κ ; o padrão é de positividade amorfa ou manchada contínua. Esses achados de IF são geralmente observados por muitos laboratórios, mas um relato recente indicou que a IF possui baixo grau de sensibilidade para a detecção de CL monoclonal.

Os glomérulos quase sempre são acometidos. O amiloide deposita-se na região mesangial, infiltrando e substituindo a matriz mesangial bem como comprimindo e deslocando as células; algumas vezes, resulta em aparência nodular. Além disso, infiltra-se nas membranas basais capilares, substituindo-as.

► Diagnóstico diferencial

Estabelecido o diagnóstico histológico de amiloidose, não existe diagnóstico diferencial para o tipo de doença renal. Entretanto, é necessário estabelecer a proteína precursora. Documentada uma CL (ou cadeia pesada) anormal nos depósitos teciduais e/ou no soro, urina ou medula óssea ou outros plasmócitos, não há outra consideração diagnóstica adicional.

► Tratamento

Em geral, o tratamento da amiloidose AL é bastante decepcionante, porém o desfecho pode estar melhorando. Além da terapia de suporte e sintomática, deve-se procurar reduzir a quantidade de CL amiloidogênica produzida. A melfalana por via oral (0,15 mg/kg/dia durante 7 dias) e prednisona (20 mg 3 vezes/dia durante os mesmos 7 dias), com ciclo repetido a cada 6 semanas, dependendo das contagens de leucócitos, podem diminuir a progressão da doença, com sobrevida mediana de mais de 7 anos nos pacientes que “respondem” (redução da proteinúria e diminuição da “carga” de amiloide nos órgãos e da CL circulante ou proteína monoclonal, quando presente).

Todos os sobreviventes a longo prazo com amiloidose AL apresentaram alguma resposta objetiva à quimioterapia; todavia, infelizmente a maioria dos pacientes não responde à terapia com melfalana-prednisona. O α -tocoferol e a interferona não parecem eficazes. A dexametasona em alta dose mais interferona podem produzir algumas respostas. A 4'-iodo-4'-desoxidoxorrubicina foi efetiva em estudos de pequeno porte, porém a melhora dos depósitos amiloides viscerais não foi impressionante. Esquemas para VAD (vincristina, adriamicina e dexametasona) têm sido utilizados em pacientes com amiloidose AL (com e sem MM), com benefícios que parecem ultrapassar os da “terapia-padrão” com melfalana-prednisona, pelo menos em alguns estudos. A talidomida e seus congêneres, que estão sendo avaliados quanto à sua eficácia e segurança no tratamento da MM, também poderiam ser efetivos na amiloidose AL.

Os resultados mais animadores foram observados com a terapia com melfalana por via intravenosa em altas doses, seguida de transplante de medula óssea autólogo ou células-tronco periféricas; na atualidade, constitui o tratamento de escolha para os pacientes mais jovens com comprometimento limitado de sistemas orgânicos, especialmente sem comprometimento cardíaco. Entretanto, estudos clínicos controlados recentes parecem

indicar que a vantagem do esquema melfalana-prednisona em alta dose mais transplante de medula óssea autólogo sobre a terapia com melfalana-prednisona em alta dose apenas para a amiloidose AL sistêmica não é tão grande quanto se acreditava. O esquema melfalana-prednisona mais transplante de células-tronco autólogas não foi superior à melfalana-prednisona em alta dose apenas nesse estudo avançado e importante da amiloidose AL avançada. Os transplantes de células-tronco são muito perigosos, havendo desfechos fatais comuns em pacientes com comprometimento multissistêmico e nos com doença cardíaca. A sobrevida fracionada para os pacientes com comprometimento de dois ou menos sistemas é de cerca de 75% em 5 anos e 25% ou menos em 2 anos nos com comprometimento cardíaco ou mais de dois sistemas acometidos. Infelizmente, no momento, os critérios de elegibilidade para transplante são tais que apenas uma minoria de pacientes recebe transplante. Os melhores resultados são obtidos em pacientes tendo o comprometimento renal como única ou principal manifestação da amiloidose. A duração da resposta e a sobrevida após o transplante são superiores ao tratamento com melfalana-prednisona. Um inquérito retrospectivo de mais de 700 pacientes com amiloidose AL considerados “elegíveis” para a melfalana intravenosa em alta dose e transplante de células-tronco autólogas revelou que apenas 44% receberam transplantes, com sobrevida mediana de 4,6 anos; foi obtida uma resposta hematológica completa (desaparecimento de qualquer evidência de discrasia dos plasmócitos) em 40% dos pacientes. A taxa de mortalidade nos primeiros 100 dias foi de cerca de 13%, tendo sido, porém, mais alta naqueles com comprometimento cardíaco. A qualidade de vida global foi acentuadamente melhorada nos que obtiveram uma remissão hematológica e bioquímica completa. Foram também realizados alotransplantes cardíacos e/ou renais, com relatos informais de sobrevida prolongada. Na ausência de terapia específica para a produção de CL, pode-se antecipar a recidiva da doença no aloenxerto.

A terapia de suporte geral inclui diuréticos (para o edema da síndrome nefrótica). Os agentes anti-hipertensivos (inibidores da angiotensina II) devem ser usados com muita cautela. Pode ser necessário o uso de analgésicos para a dor neuropática. A hipotensão postural pode limitar o uso de agentes para a hipertensão presente na posição de decúbito. A midodrina e meias compressivas podem proporcionar algum benefício para a hipotensão postural grave. Os glicosídeos cardíacos (digoxina) e antagonistas dos canais de cálcio são contraindicados, uma vez que podem agravar as manifestações cardíacas.

► Prognóstico

O prognóstico da amiloidose AL, em associação ao MM ou como doença “primária”, é sombrio, especialmente no comprometimento renal e/ou no cardíaco clinicamente manifestos. Em pacientes com comprometimento renal, o tempo mediano desde o diagnóstico até a doença renal terminal (DRT) é de cerca de 1 ano, e a sobrevida após o início da diálise mostra-se curta, habitualmente de menos de 1 ano. Com o tratamento atual, a principal causa de morte é cardíaca. Nos pacientes com doença miocárdica restritiva (conforme determinado por ecocardiografia Doppler), a sobrevida de 1 ano é < 50%. Uma razão κ/λ baixa nos plasmócitos da medula óssea pode indicar um prognóstico sombrio.

Novak L *et al.*: AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3050. [PMID: 15507480]

Jaccard A, Moreau P, Leblond V, *et al.*: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (11): 1083–1093.

DOENÇA DO DEPÓSITO DE IMUNOGLOBULINAS MONOCLONAIS



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Proteinúria maciça.
- Insuficiência renal.
- Hipertensão.
- Imunoglobulina monoclonal (CL, cadeia pesada, ambas) no soro e/ou urina.
- Biopsia renal com achados característicos, como depósito extracelular de paraproteína nas membranas basais dos glomérulos e túbulos.

► Considerações gerais

Já foi bem-estabelecido que várias porções da molécula de imunoglobulina podem depositar-se nos rins e em outros locais (em grande parte, nas membranas basais), resultando em “depósitos” homogêneos ou microgranulares na microscopia eletrônica. A princípio considerado como resultado do depósito de uma CL κ anormal, resultando em alteração inicialmente denominada doença do depósito de CL (DDCL), esse distúrbio sistêmico foi expandido para incluir a CL λ , doença do depósito de cadeias pesadas (DDCP), doença do depósito de cadeias leves e pesadas (DDCLP) e doença do depósito de imunoglobulinas monoclonais intactas. Muitos desses pacientes apresentam mieloma múltiplo, e pode ocorrer a doença do depósito de imunoglobulinas monoclonais (DDIM) na ausência de MM franco. A POEMS ou síndrome de Crow-Fukase ou síndrome de Tatsuoka é uma variante incomum que pode estar associada à neuropatia periférica, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas. É comum a coexistência de lesões ósseas escleróticas ou doença de Castleman. Podem aparecer pilledema, derrames serosos, ascite e trombocitose.

► Patogenia

Na DDIM, a maior parte das informações acerca da patogenia diz respeito à doença do depósito de CL, visto que tem sido estudada por mais tempo e é mais comum do que a doença do depósito de cadeias pesadas e doença do depósito de cadeias leves e pesadas. Tal discussão da patogenia está relacionada, em grande parte, com a DDCL. Em sentido conceitual, esse distúrbio assemelha-se à amiloidose, visto que representa o depósito sistêmico de uma paraproteína, com manifestações patológicas e clínicas importantes nos rins. Todavia, as CL não possuem as

características bioquímicas para se transformar em uma configuração em lâminas β -pregueadas, formar fibrilas e ligar-se ao corante vermelho congo. Diferente da amiloidose, a κ , e não a λ , constitui a proteína monoclonal predominante, sendo os depósitos teciduais granulados e não fibrilares. Os fatores que favorecem a estrutura das CL no depósito não estão bem-elucidados, podendo incluir degradação por macrófagos, propriedades intrínsecas da CL intacta etc. Algumas DDIM estão associadas a depósitos organizados (fibrilares, cristalinos ou microtubulares na microscopia eletrônica). Incluem glomerulopatia imunotactoide, crioglobulinemia de cristais e várias formas de crioglobulinemia monoclonal.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

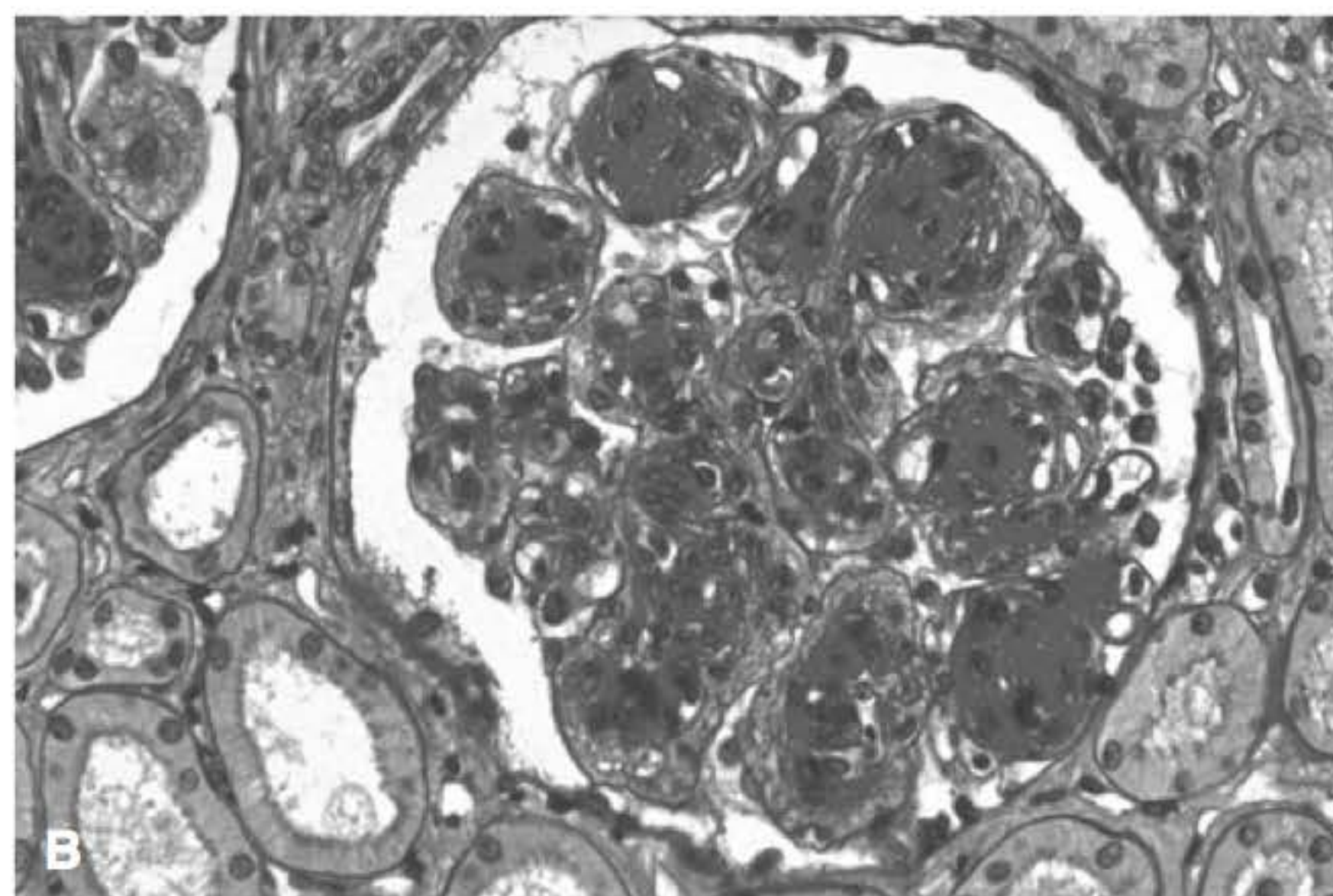
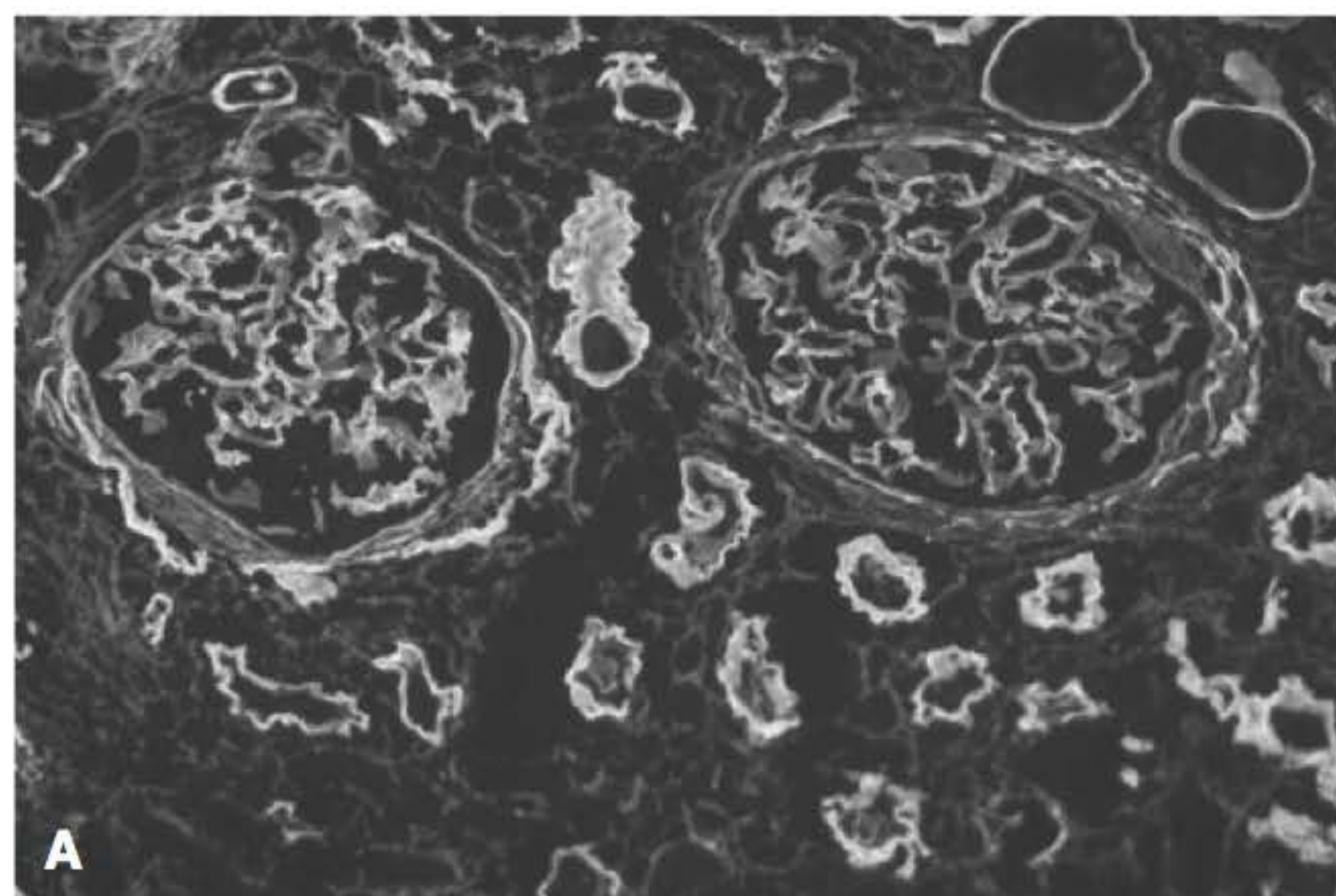
A DDIM representa amplo espectro de apresentações e achados clínicos. A DDCL constitui a forma mais comum, respondendo por cerca de 66% dos casos. A DDCP e DDCLP possuem uma frequência quase igual e juntas representam cerca de 33% dos casos. O depósito de IgG intacta é menos comum. A DDCL é frequentemente (cerca de 50%) acompanhada de nefropatia dos cilindros do mieloma (NCM). Na DDCP, os depósitos costumam ser mais constituídos de cadeia γ , ao passo que, na DDCLP, os depósitos são compostos de IgG κ ou IgG λ . Na DD da IgG monoclonal intacta de ocorrência incomum, os depósitos são compostos de IgG das subclasses 1, 2 ou 3, e a razão κ/λ é de cerca de 1:1.

Todas as subcategorias de DDIM possuem uma apresentação semelhante; entretanto, a insuficiência renal grave exigindo diálise, como a insuficiência renal aguda (IRA), é mais comum na DDCL complicada pela nefropatia dos cilindros do mieloma. A proteinúria na faixa nefrótica e o comprometimento da taxa de filtração glomerular (TFG) são observados com muita frequência na DDIM sem nefropatia dos cilindros do mieloma; entretanto, a proteinúria glomerular maciça é infrequente na DDCL associada à nefropatia dos cilindros do mieloma. Por ocasião do diagnóstico, mais de 95% dos pacientes apresentam níveis

séricos de creatinina superiores a 1,2 mg/dL. A hipertensão é muito comum, porém ligeiramente menos frequente em pacientes com DDCLP. A relação entre o sexo masculino e o feminino é de cerca de 1:1. A maioria dos pacientes tem mais de 50 anos por ocasião do diagnóstico. Os pacientes com DDCP e depósito da molécula de IgG monoclonal intacta frequentemente apresentam um teste para anticorpos “falso positivo” para a infecção pelo vírus da hepatite C e hipocomplementemia (C3, C4 ou C' H50). As provas de função hepática se mantêm normais nesta circunstância, no entanto a eletroforese de proteínas séricas ou urinárias para proteínas monoclonais pode ser positiva, mais comumente na DDCLP e DDCP (70 a 80%) do que na DDCL (cerca de 25%). Uma minoria de pacientes preenche os critérios diagnósticos do mieloma múltiplo. É mais comum o estabelecimento de um diagnóstico de MM na DDCL, quase sempre quando existe também nefropatia dos cilindros do mieloma. Alguns pacientes (60 a 70%) com DDCP ou DDCLP apresentam GMSI, e outros (10%) não têm neoplasia das células B identificável. É comum a hipogamaglobulinemia. A DDIM associada à crioglobulinemia pode exibir muitas manifestações sistêmicas, como hipocomplementemia, púrpura palpável com vasculite leucocitoclástica cutânea, necrose cutânea e hemorragia alveolar. A glomerulopatia imunotactoide manifesta-se comumente na forma de doença limitada aos rins com hematúria e síndrome nefrótica.

B. Achados patológicos

O diagnóstico baseia-se, essencialmente, na documentação por imunofluorescência da cadeia leve anormal (ou leve e/ou pesada) em todas as membranas basais e outra matriz extracelular de acordo com um padrão contínuo. A CL κ é consideravelmente mais comum do que a CL λ na produção desta doença (Fig. 33.2A). Tipicamente, ocorre depósito da região constante da imunoglobulina, resultando em imunofluorescência fortemente positiva para a CL monoclonal. Nos rins, as membranas basais tubulares, glomérulos, arteríolas e artérias são acometidos patologicamente e clinicamente, o que resulta em aparências variáveis na microscopia óptica e na eletrônica.



▲ **Fig. 33.2** **A:** imunofluorescência com anticorpo anti- κ , revelando uma deposição linear junto às membranas basais dos capilares glomerulares e túbulos. **B:** glomérulo com arquitetura nodular (ácido periódico de Schiff).

Alguns relatos indicaram que as membranas basais tubulares são mais frequentemente afetadas do que as dos glomérulos. Entretanto, os glomérulos constituem os principais locais de importância clínica. O aspecto morfológico dos glomérulos é considerado “glomeruloesclerose” nodular, tendo acentuada semelhança com a lesão diabética (Fig. 33.2B). Todavia, existe considerável variação na aparência, especialmente em relação com a coexistência da nefropatia dos cilindros de Bence Jones. Por conseguinte, os glomérulos podem exibir aspecto normal, apresentar um alargamento discreto ou maior do mesângio, com ou sem maior celularidade, ter um padrão de lesão da glomerulonefrite membranoproliferativa e exibir crescentes ou esclerose segmentar; por conseguinte, a morfologia dos glomérulos não é uma consideração diagnóstica importante. Os glomérulos podem ser normais ou quase normais quando coexiste a nefropatia dos cilindros. Na microscopia eletrônica, são observados depósitos elétron-densos, grosseiramente granulados e contínuos nas membranas basais capilares bem como na matriz mesangial dos glomérulos. Essa característica tende a ser ausente a não ser que haja a morfologia nodular. As membranas basais tubulares são frequentemente espessas e refringentes à microscopia óptica, exibindo achados ultraestruturais semelhantes aos dos glomérulos. Neste caso também, os “depósitos” elétron-densos não estão universalmente presentes. A DDIM com depósitos organizados apresentam uniformemente lesões estruturais na microscopia eletrônica que diferem das descritas anteriormente. Com frequência, são designados depósitos não do tipo de Randall, visto que os depósitos amorfos ou granulados associados às doenças do depósito de cadeias leves são conhecidos como depósitos do tipo Randall.

► Diagnóstico diferencial

Mostra-se muito limitado; o diagnóstico é estabelecido por biopsia renal mas, tendo em vista os achados diagnósticos na imunofluorescência e microscopia eletrônica, o diagnóstico diferencial é bastante limitado.

► Tratamento

Com um prognóstico sombrio, medidas agressivas de tratamento têm sido utilizadas na maioria dos casos. Se for estabelecido o diagnóstico de MM, será indicada a terapia com melfalana intermitente mais esteroides ou um esquema VAD. Esquemas semelhantes também têm sido empregados em pacientes sem MM manifesto. Embora alguns possam responder a essas terapias, é difícil determinar antecipadamente que pacientes irão se beneficiar do tratamento. Os pacientes com DRT claramente respondem de modo precário ou apresentam complicações em consequência de tais esquemas. A plasmáfereze foi tentada em alguns pacientes, principalmente naqueles cuja eletroforese das proteínas revela uma grande quantidade de paraproteína circulante. O bortezomibe está conquistando uma preferência em relação aos esquemas melfalana-prednisona para o tratamento do mieloma múltiplo franco em pacientes não elegíveis para esquemas de melfalana em altas doses.

Os pacientes mais jovens sem DRT ou comorbidades importantes que apresentam MM também podem ser candidatos

ao transplante de medula óssea ou células-tronco periféricas autólogas. O tratamento de escolha para a POEMS também consiste em quimioterapia em altas doses, com transplante de células-tronco periféricas autólogas. A IgG intravenosa e plasmáfereze não constituem terapias eficazes para a POEMS. A DDIM tem propensão a sofrer recidiva nos transplantes renais, habitualmente 3 anos após o transplante. Medidas para controlar a síntese das proteínas monoclonais (quimioterapia em altas doses) devem preceder o transplante em todos os casos, devendo efetuar regularmente cuidadosa monitoração da produção de CL ou de cadeias pesadas (níveis séricos) após o transplante.

► Prognóstico

O desfecho é sombrio na maioria dos casos, ocorrendo morte ou DRT na maioria dos pacientes. O tempo médio para a DRT é de < 6 meses na DDCL e nefropatia dos cilindros do mieloma e um pouco mais extenso na DDIM sem nefropatia dos cilindros do mieloma. A sobrevida renal na DDIM pura foi estimada em cerca de 50% em 2 anos, sendo de apenas cerca de 10% ou menos na DDIM com nefropatia dos cilindros do mieloma (DDCL). A sobrevida dos pacientes foi estimada em cerca de 75% em 2 anos na DDIM pura, porém de apenas 40% ou menos em 2 anos para a DDIM com nefropatia dos cilindros do mieloma.

Leung N *et al.*: Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:147. [PMID: 14712438]

Pozzi C *et al.*: Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154. [PMID: 14655186]

NEFROPATIA DOS CILINDROS DE BENCE JONES (“RIM DO MIELOMA”)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Insuficiência renal aguda ou, menos comumente, crônica.
- CL monoclonal no soro e/ou urina.
- Biopsia renal com cilindros tubulares característicos, possuindo linhas de fratura ou fragmentação, circundados por células gigantes de corpo estranho multinucleadas e compostos de CL anormal.
- Mieloma múltiplo.

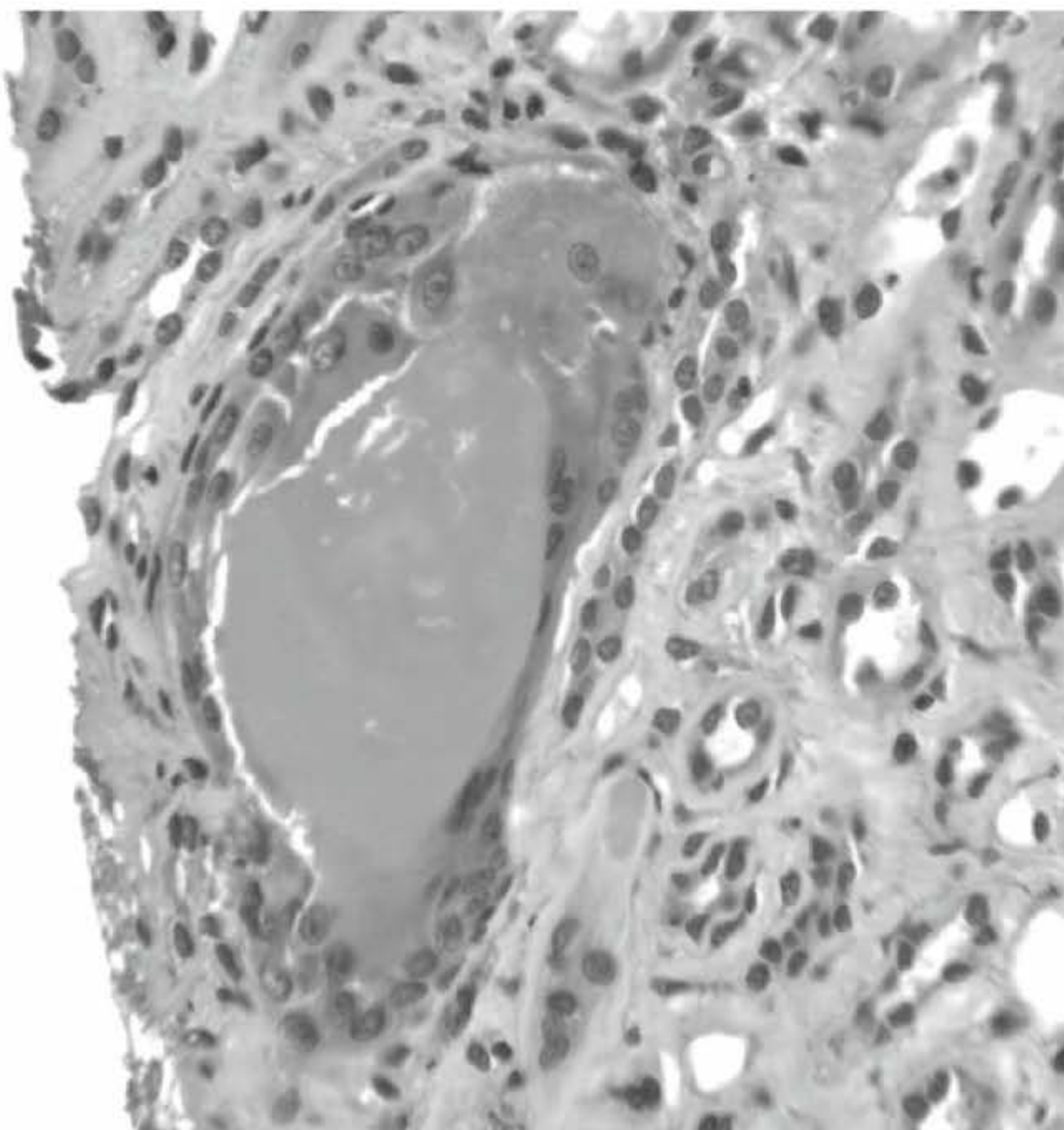
► Considerações gerais

A nefropatia dos cilindros do mieloma tem sido considerada sinônimo de comprometimento renal no mieloma múltiplo e conhecida como “rim do mieloma”. Entretanto, com a definição de outras lesões, como a DDIM, tornou-se necessário indicar a anormalidade específica, visto que os tratamentos e prognósticos são diferentes, conforme indicado nas discussões anteriores.

Assim, a expressão “rim do mieloma”, apesar de ser uma denominação ainda muito empregada, deverá ser substituída paulatinamente por outra mais útil. A nefropatia dos cilindros de Bence Jones pode constituir a manifestação inicial do mieloma múltiplo, visto que a IRA constitui frequentemente a manifestação de apresentação desta lesão.

► Patogenia

A nefropatia dos cilindros resulta da filtração de CL monoclonais pelos glomérulos e a sua precipitação com a proteína de Tamm-Horsfall no néfron distal. Deve-se ressaltar que o néfron constitui um local preferido de formação de cilindros, mas as CL podem se precipitar em qualquer segmento do néfron, como nos espaços urinários dos glomérulos, presumivelmente na ausência da proteína de Tamm-Horsfall. As CL monoclonais são tóxicas para os túbulos, resultando em necrose tubular aguda. Com a subsequente destruição das paredes tubulares em associação à formação de cilindros, sobrevém um processo inflamatório na forma de reação a corpo estranho, e os cilindros tornam-se circundados por células gigantes multinucleadas (Fig. 33.3). Os cilindros podem ser fragmentados, contendo cristais, e exibir um aspecto de coloração brilhante; na imunofluorescência, os cilindros são compostos de uma única CL, a proteína de Bence Jones. É esta constelação de achados teciduais quase patognomônica do mieloma múltiplo e que possibilita ao patologista ser o primeiro a diagnosticar tal distúrbio da medula óssea através do exame de biopsia renal realizada na investigação de IRA. Como os cilindros são grandes, a obstrução dentro do néfron contribui para o comprometimento da função renal.



▲ **Fig. 33.3** Grande cilindro tubular parcialmente circundado por células gigantes multinucleadas (hematoxilina e eosina).

► Achados clínicos

A nefropatia dos cilindros de mieloma caracteriza-se por insuficiência renal, como a IRA, e por níveis elevados de excreção urinária de CL monoclonais. Pode representar a primeira manifestação do mieloma múltiplo, e, a não ser que seja considerada no diagnóstico diferencial clínico e não seja efetuada uma pesquisa para paraproteína, é o patologista renal quem fará o diagnóstico.

Nos pacientes com IRA, sedimento urinário brando e tiras reagentes negativas ou positivas com traços proteicos, a proteína urinária deve ser avaliada pelo ácido sulfossalicílico (ASS)*. A tira reagente detecta primariamente a albumina, e não a CL; o ASS detecta as proteínas não albumina. A nefropatia dos cilindros, na ausência de amiloidose ou DDIM coexistente, não está associada à proteinúria (albumina) glomerular.

► Diagnóstico diferencial

Embora a nefropatia dos cilindros de Bence Jones seja patognomônica do mieloma múltiplo, conforme definido anteriormente, foram descritas características patológicas semelhantes no linfoma das células B e na macroglobulinemia de Waldenström, ambos refletindo a excreção de CL monoclonais. Foi observada morfologia semelhante dos cilindros ao microscópio óptico em alguns pacientes com carcinoma de células acinares do pâncreas e transplantes renais tratados com tacrolimo e rapamicina; todavia, as CL monoclonais não constituem um componente dos cilindros em tais circunstâncias.

► Tratamento

A nefropatia dos cilindros do mieloma pode responder à expansão do volume de líquido e aumento do aporte de água bem como a uma diurese forçada (diuréticos de alça). A hipercalcemia (no MM), exposição a agentes de contraste radiológico, anti-inflamatórios não esteroides (AINE), depleção de volume induzida por diuréticos e hiperuricemia podem agravar ou precipitar um episódio de NCM, que pode responder também a diuréticos de alça e medidas que visam diminuir a taxa de produção de CL. A plasmaférese para reduzir os níveis de CL livres na circulação em associação a episódio de IRA tem sido utilizada no tratamento da NCM, porém os resultados são inconsistentes, não podendo, pois, este procedimento ser recomendado de modo rotineiro, a não ser que a síndrome de hiperviscosidade possa ser bem-documentada.

Korbet SM, Schwartz MM: Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533. [PMID: 16885408]

Lee CK *et al.*: Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:823. [P MID: 14767499]

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.*: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359 (9): 906–917.

* N.R.T.: ou proteinúria de Bence Jones.

Microangiopatias trombóticas

Cynthia C. Nast, MD, e Sharon G. Adler, MD

As microangiopatias trombóticas (MAT) são classificadas em conjunto devido à superposição dos achados morfológicos e clínicos. As principais manifestações clínicas das MAT consistem em anemia hemolítica, trombose microvascular e trombocitopenia. Na maioria das MAT, ocorre comprometimento renal com alterações morfológicas semelhantes no rim, refletindo a vasculopatia compartilhada por essas lesões. Existem vários fatores etiológicos subjacentes que induzem às MAT, como doenças sistêmicas, infecção e medicamentos, resumidos no Quadro 34.1.

Originalmente, as MAT eram classificadas, de acordo com suas manifestações clínicas, nas entidades mórbidas distintas de síndrome hemolítico-urêmica (SHU), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e crise renal da esclerodermia. Com efeito, foi sugerido que a SHU e PTT representavam manifestações variáveis de uma única doença. Entretanto, à medida que os fatores patogênicos subjacentes estão sendo elucidados, torna-se evidente que as MAT constituem entidades distintas, com etiologias específicas bem como achados clínicos e laboratoriais associados.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Anemia hemolítica microangiopática.
- ▶ Trombocitopenia.
- ▶ Comprometimento renal.

▶ Considerações gerais

Historicamente, a SHU e PTT eram consideradas expressões variáveis do mesmo processo patológico. Com a identificação dos papéis etiológicos do fator H na SHU e da ADAMTS13 na PTT, acredita-se, hoje, que representam distúrbios distintos com superposição de suas manifestações clínicas. A SHU pode ocorrer em uma forma diarreica (D +) ou não diarreica (D -). A maioria dos casos de D + ocorre no verão e outono, resultando de bactérias que produzem uma toxina semelhante à Shiga, principalmente a

Escherichia coli 0157:H7, embora outros micro-organismos possam estar envolvidos. A transmissão ocorre através de carne moída inadequadamente cozida, água contaminada e leite não pasteurizado ou suco de maçã, podendo sobrevir epidemias. A toxina semelhante à Shiga liga-se ao epitélio do cólon e induz à inflamação bem como lesão tecidual, possibilitando, assim, a penetração da toxina na circulação. A seguir, a toxina liga-se a receptores nas células epiteliais vasculares e tubulares renais, resultando em lesão endotelial, inflamação, trombose e insuficiência renal.

A forma D — da SHU não foi tão bem-elucidada, estando associada a diversos fatores clínicos predisponentes subjacentes, como predisposição genética, uso de medicamentos, infecções não gastrointestinais, gravidez, neoplasias, doenças vasculares do colágeno, vasculite sistêmica e transplante de medula óssea. A deficiência da prostaciclina PGI₂ foi implicada em alguns casos de SHU D —, e outros casos provavelmente resultam de alguma anormalidade na cascata da coagulação ou membrana das células endoteliais, criando um ambiente pró-trombótico. Um subgrupo atípico mais comum de SHU caracteriza-se pela desregulação do complemento devido ao fator H ou a anormalidades do cofator da membrana. O fator H regula a via alternativa do complemento, e o cofator da membrana é uma proteína reguladora do complemento transmembrana. As mutações que levam a uma deficiência ou perda de atividade desses elementos reguladores possibilitam a ativação do complemento com depósito e lesão das células glomerulares e endoteliais vasculares bem como agregação plaquetária, resultando em trombose. A deficiência do fator H é herdada como caráter autossômico recessivo, estando associada a baixos níveis de C3 e início mais precoce da doença. As anormalidades na função do fator H são herdadas de modo autossômico dominante, e estes pacientes apresentam níveis séricos normais de complemento, início mais tardio da doença e, com frequência, outros eventos ou estímulos desencadeantes.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Classicamente, a SHU caracteriza-se por uma tríade de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e doença

Quadro 34.1 Etiologias das microangiopatias trombóticas**Distúrbios sistêmicos**

Púrpura trombocitopênica trombótica
 Síndrome hemolítico-urêmica
 Síndrome do anticorpo antifosfolípido
 Lúpus eritematoso sistêmico
 Neoplasia
 Hipertensão maligna

Infecções**Patógenos entéricos**

Escherichia coli 0157:H7
 Espécies *Shigella*
 Espécies *Salmonella*
Campylobacter jejuni
Yersinia

HIV

Streptococcus pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
Legionella pneumophila
 Vírus Coxsackie A e B

Medicamentos

Inibidores da calcineurina
 Mitomicina C
 Gencitabina
 Bleomicina
 Cisplatina
 Citosina arabinosídeo
 Daunorrubicina
 Vincristina
 Ticlopidina
 Clopidogrel
 Quinina

Diversas

Vacinas
 Transplante de medula óssea
 Gravidez

renal. Os sinais e sintomas superpõem-se aos da PTT; todavia, na SHU observa-se uma predominância de manifestações renais e hematológicas. A SHU D + está associada à diarreia aquosa a hemorrágica, e ocorrem esporadicamente epidemias associadas à ingestão de hambúrguer inadequadamente cozido, leite ou suco de maçã não pasteurizados. As outras manifestações sistêmicas das formas diarreica e não diarreica são semelhantes, consistindo em febre, hipertensão grave, edema pulmonar, edema cerebral, convulsões, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas.

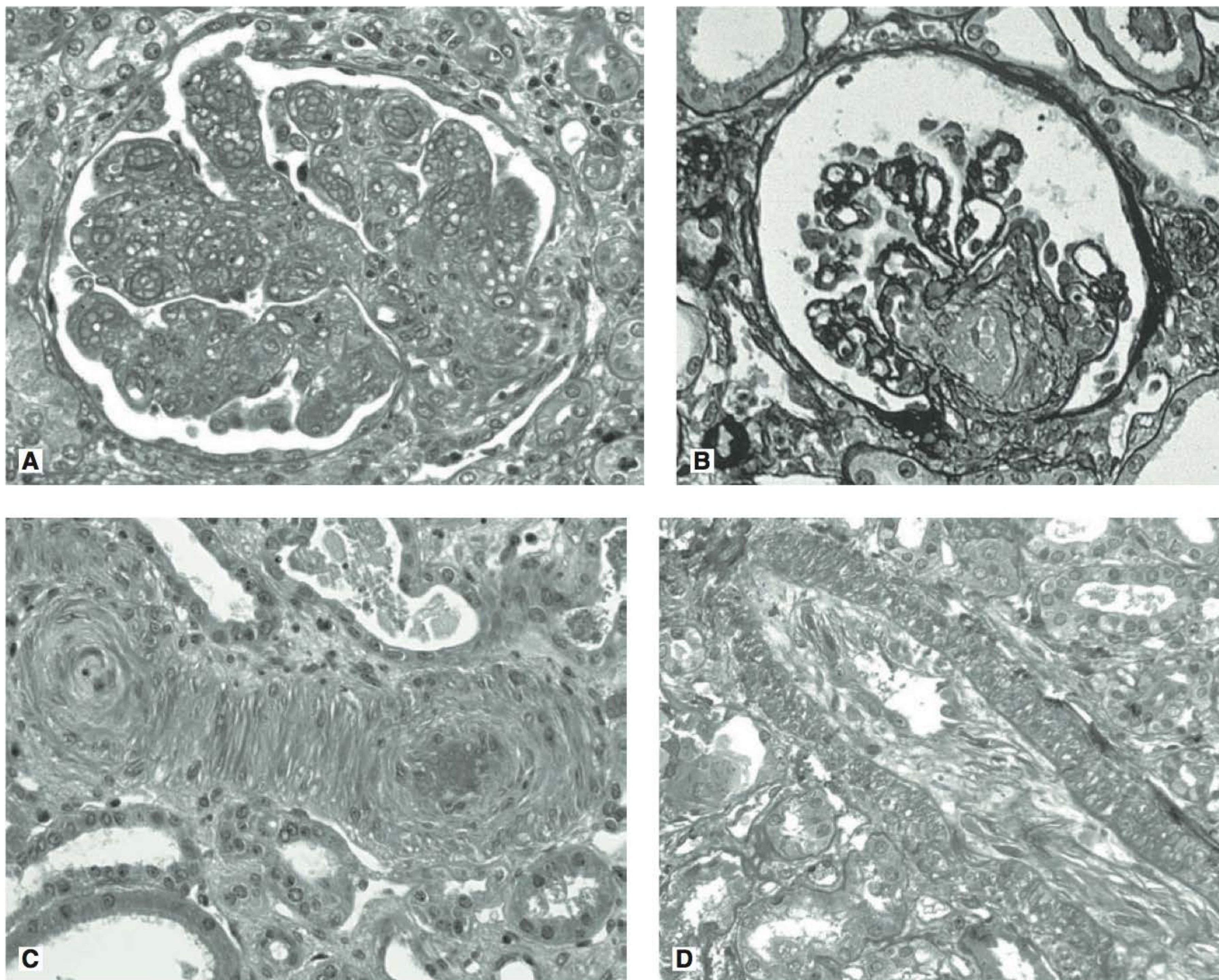
B. Achados laboratoriais

As características clássicas consistem em anemia hemolítica microangiopática e disfunção renal, que frequentemente ocorre como insuficiência renal aguda em adultos e, menos comumente, em crianças. A SHU D + está associada à infecção, e os micro-organismos agressores — como a *E. coli* 0157:H7, *Salmonella* ou *Shigella* — podem ser identificados em cultura de fezes. Podem-se verificar leucocitose e distúrbios hidreletrolíticos.

Os achados de biopsia renal são idênticos nas formas D + e D –, bem como em todas as MAT, caracterizando-se pelo acúmulo de fibrina no lúmen e nas paredes das artérias, arteríolas e capilares glomerulares (Fig. 34.1). Na microscopia óptica, observam-se fibrina e trombos plaquetários em um número variável de capilares glomerulares. Os glomérulos podem ter aspecto isquêmico, com capilares enrugados e parcialmente colabados, ou adquirem uma aparência lobular com parede capilar de duplo contorno. A fibrina localiza-se nas paredes e/ou lúmen das arteríolas bem como, em menor grau, das artérias, que também exibem hipertrofia muscular e espessamento mucoide da íntima, ocorrendo intumescimento das células endoteliais com o consequente estreitamento do lúmen. Essa disposição pode ter uma aparência concêntrica ou em “bulbo de cebola”. A imunofluorescência revela fibrina no lúmen e nas paredes vasculares, bem como capilares glomerulares sem imunocomplexos. No exame ultraestrutural, as paredes capilares glomerulares exibem zonas subendoteliais largas que contêm material elétron-transparente e elétron-denso floculento, representando fibrina alterada, que pode conter hemácias aprisionadas. Com frequência, existe uma nova camada de material de membrana basal abaixo das zonas subendoteliais alargadas, responsável pela aparência de duplo contorno dos capilares. Não há depósitos elétron-densos (imunocomplexos). Foi sugerido que os pacientes com SHU podem ter mais fibrina e hemácias com menor número de plaquetas nos trombos intrarrenais em comparação com a PTT, e que a SHU tende mais a apresentar necrose cortical renal em comparação com as outras MAT. Todavia, não existem características diferenciais definitivas entre as MAT na biopsia renal.

► Diagnóstico diferencial

Trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e doença renal sugerem a existência de microangiopatia trombótica. Com mais frequência, a biopsia renal é incapaz de distinguir as causas subjacentes. Por conseguinte, a anamnese, exame físico e avaliação laboratorial são importantes para diferenciar uma forma de outra. A SHU está geralmente associada a comprometimento renal mais grave do que a PTT, sendo esta última também algumas vezes acompanhada dos outros componentes da pentade clínica, incluindo febre e comprometimento do sistema nervoso central. O achado de agentes infecciosos típicos na cultura de fezes ou obtenção de história suspeita na forma D + indicam a probabilidade de diagnóstico de SHU. Hoje, alguns laboratórios estão realizando o teste clínico para a ADAMTS13 (fator de clivagem de von Willebrand), que constitui atualmente a única maneira definitiva de distinguir estas síndromes. Uma elevação acentuada da pressão arterial na ausência de outros sinais ou sintomas de doença sistêmica sugere hipertensão maligna. As manifestações sistêmicas e/ou achados laboratoriais de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou escleroderma indicam os referidos distúrbios como causa subjacente, visto que, com mais frequência, a MAT não é a apresentação inicial de tais distúrbios. História de aborto e/ou trombose arterial ou venosa pode sugerir uma síndrome do anticorpo antifosfolípido subjacente. História de uso de determinados medicamentos ou um pródrômo de infecção viral ou bacteriana também podem ser úteis, indicando esses fatores como fatores etiológicos. Todas as MAT estão incluídas



▲ **Fig. 34.1** Achados renais na microangiopatia trombótica. **A:** glomérulo com configuração lobular, mesangiólise e trombose dos lúmens capilares (ampliação de 400 vezes). **B:** trombose da arteríola intraglomerular. O glomérulo se mostra isquêmico com paredes capilares enrugadas e parcialmente colabadas (ampliação de 400 vezes). **C:** arteríola que apresenta hipertrofia muscular com aparência em “bulbo de cebola”, ausência do lúmen e trombose focal (ampliação de 200 vezes). **D:** artéria com espessamento mucoide da íntima e células endoteliais intumescidas (ampliação de 200 vezes). (*Continua.*)

no diagnóstico diferencial sempre que há trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e achados renais clínicos ou de biópsia; consistem em SHU, PTT, crise renal da esclerodermia e síndrome do anticorpo antifosfolípido independentemente da etiologia; a hipertensão maligna pode ter uma apresentação e achados semelhantes na biópsia renal.

▶ Tratamento

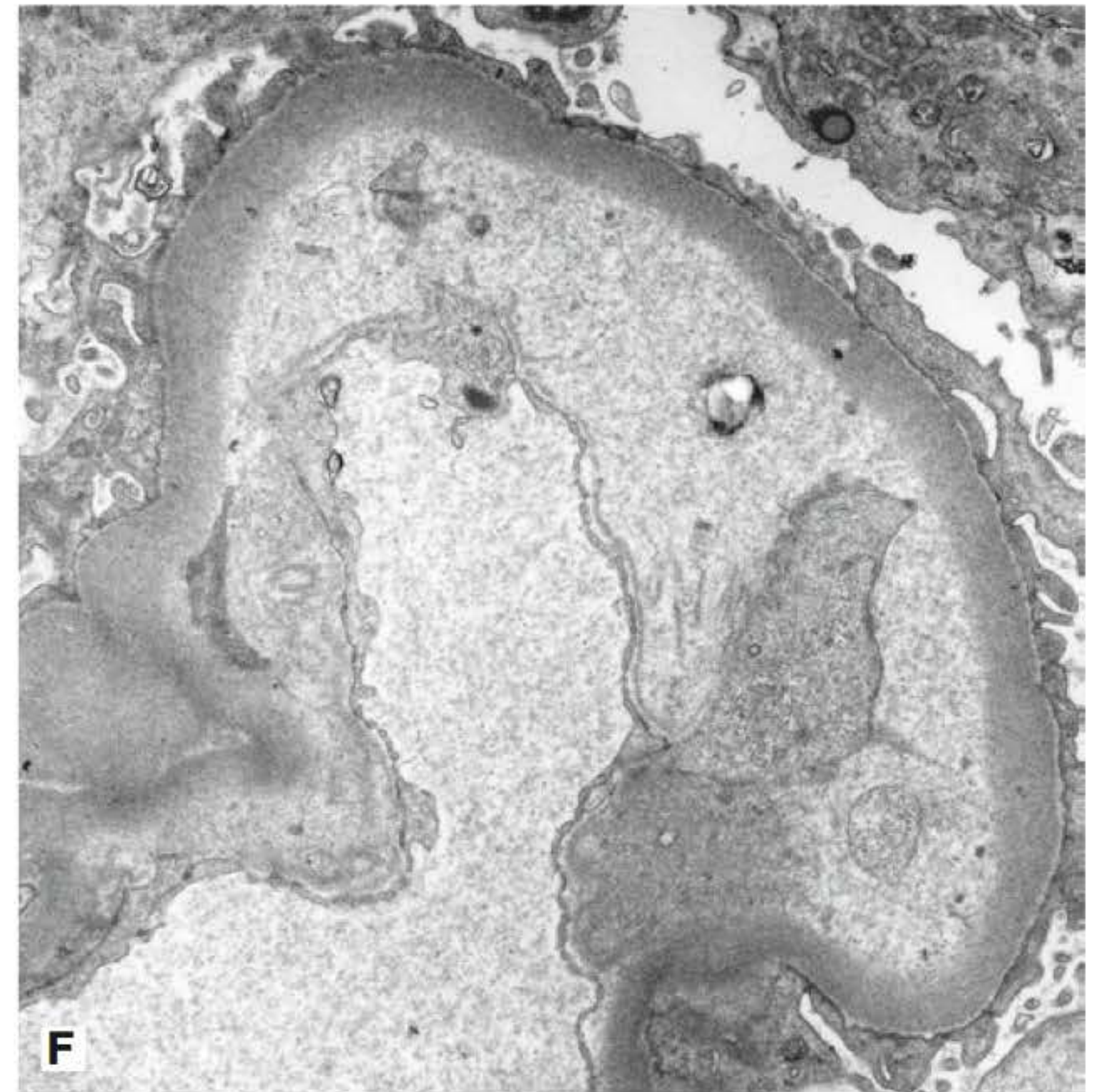
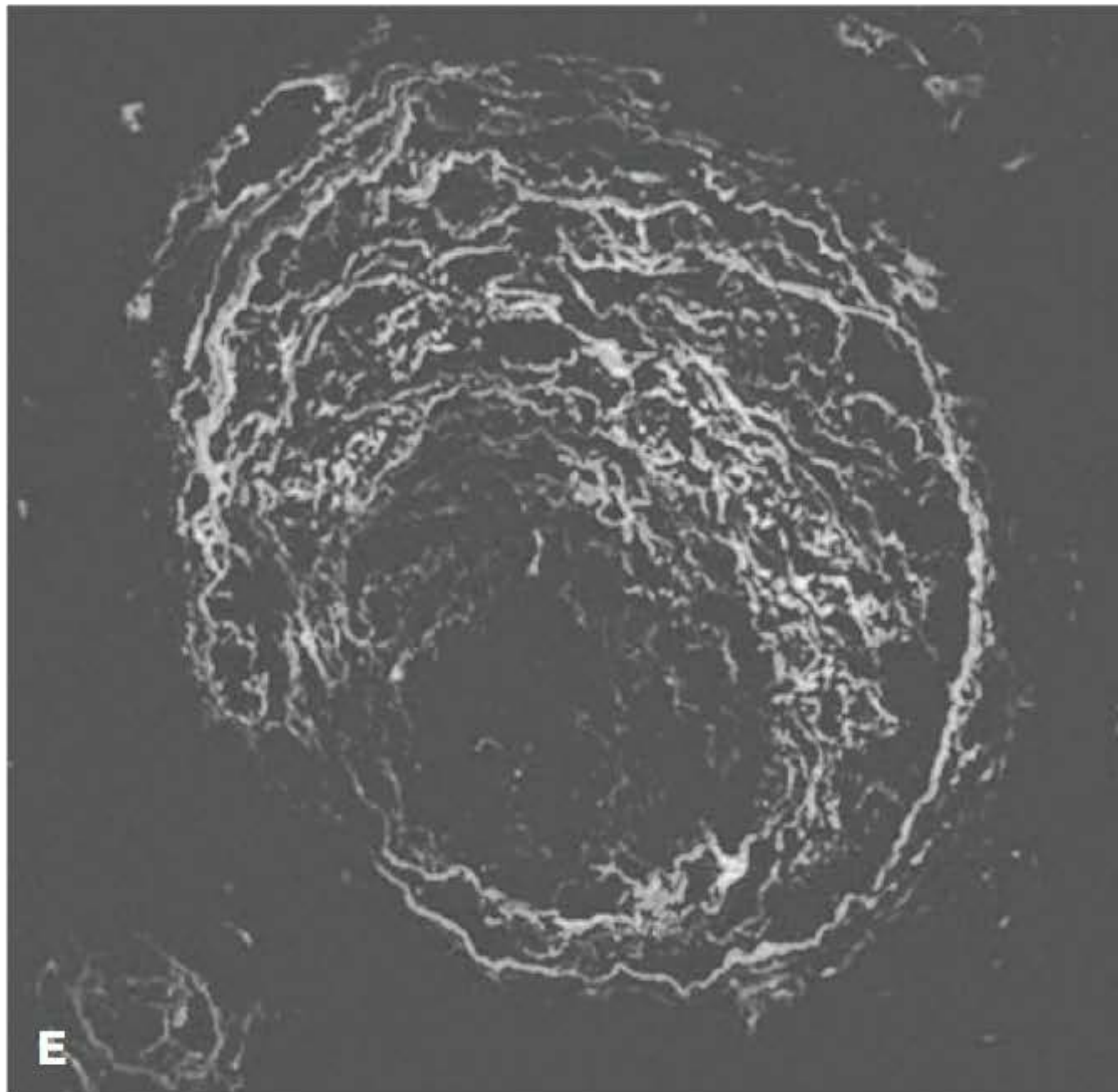
A terapia para a SHU é basicamente apenas de suporte. A reposição do fator H com infusão de plasma fresco congelado não é eficaz mesmo em pacientes de famílias com deficiência documentada do fator H. Todavia, o fator H recombinante está

sendo atualmente desenvolvido como terapia potencial nesse distúrbio. Os antibióticos, agentes antiplaquetários, anticoagulantes, fibrinolíticos, imunoglobulina intravenosa, infusão de plasma, plasmáfereze e infusão de prostaciclina não tiveram eficácia comprovada no tratamento da SHU.

Hosler GA *et al.*: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:834. [PMID: 12823037]

Siegler R *et al.*: Hemolytic uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:200. [PMID: 15800412]

Tarr PI *et al.*: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073. [PMID: 15781103]



▲ **Fig. 34.1 (continuação)** **E:** imunofluorescência de artéria que revela fibrina em toda a íntima vascular espessada. **F:** micrografia eletrônica de parede capilar glomerular que mostra acentuada expansão da zona subendotelial contendo material granuloso floculento (fibrina alterada) com estreitamento do lúmen.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Anemia hemolítica microangiopática.
- ▶ Trombocitopenia.
- ▶ Febre.
- ▶ Distúrbio do sistema nervoso central, incluindo alterações do estado mental, convulsões e anormalidades neurológicas focais.
- ▶ Comprometimento renal.

Considerações gerais

A PTT era considerada patogenicamente associada à SHU com apresentação clínica algo diferente. Todavia, a identificação de uma proteína plasmática anormal na PTT levou ao reconhecimento que a PTT e SHU são duas entidades patogenicamente distintas. As células endoteliais produzem múltiplos grandes do fator de von Willebrand (FvW), normalmente clivados por metaloprotease de zinco circulante denominada ADAMTS13 (uma desintegrina e metaloprotease com oito domínios semelhantes à trombospondina-1). Na PTT, a quantidade ou a função da ADAMTS13 mostram-se reduzidas, possibilitando a persistência de inúmeros multímeros de FvW

muito grandes, cuja identificação é diagnóstica da PTT, e que se ligam à matriz extracelular e plaquetas, induzindo à agregação e ativação plaquetárias, trombose e trombocitopenia com isquemia orgânica. Durante os períodos de remissão, os multímeros do FvW sofrem clivagem normal. Nas formas recidivantes familiares e crônicas de PTT, as mutações gênicas reduzem a ADAMTS13 funcional para menos de 5% do valor observado nos indivíduos saudáveis. A forma adquirida deve-se à presença de autoanticorpo que interfere na função da proteína de clivagem e que pode ser desencadeada por certos medicamentos, dos quais os mais comuns são a quinina, mitomicina C, inibidores da ciclofilina e ticlopidina. As formas adquiridas de PTT também podem complicar os distúrbios vasculares do colágeno, como a esclerodermia e LES. A PTT tem sido associada a neoplasias e infecções (mais notavelmente, HIV).

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As cinco manifestações clássicas da PTT consistem em febre, anemia hemolítica microangiopática, PTT, doença renal e sintomas do sistema nervoso central, os quais vão desde letargia, sonolência e confusão até sinais neurológicos focais, convulsões e/ou coma. Os sintomas neurológicos frequentemente dominam o quadro clínico global. Os sinais e sintomas renais são comuns, porém frequentemente discretos. Foi estimado que o comprometimento renal ocorre em até 88% dos pacientes.

B. Achados laboratoriais

A anemia hemolítica caracteriza-se por numerosas hemácias circulantes fragmentadas na forma de esquistócitos e células em capacete, que se acredita serem produzidos por lesão do estresse de cisalhamento quando o sangue flui através de vasos estreitados por trombos plaquetários. Os níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) correlacionam-se com a gravidade da doença. As manifestações renais consistem em hematúria microscópica, raramente hematúria macroscópica, proteinúria leve a moderada e azotemia, com insuficiência renal aguda em até 10% dos pacientes. A biopsia renal pode revelar trombos com maior número de plaquetas e menos eritrócitos ou fibrina.

▶ Tratamento

A reposição da atividade da proteína de clivagem ausente através da infusão de plasma ou criossobrenadante (plasma pobre em crioprecipitado) constitui a base da terapia. A plasmáfereze pode proporcionar benefícios adicionais ao remover os autoanticorpos circulantes dirigidos contra a ADAMTS13 nos pacientes com a forma adquirida da PTT e facilitar a infusão de grandes quantidades de plasma fresco congelado (PFC) (a quantidade média de PFC é de cerca de 21ℓ). Os esteroides podem constituir uma terapia adjuvante útil. O rituximabe tem sido utilizado com algum sucesso em um pequeno número de pacientes refratários. Em certas ocasiões, a esplenectomia e os inibidores das plaquetas são usados em pacientes refratários à terapia convencional, embora não sejam de valor comprovado. Os pacientes com insuficiência renal podem necessitar de terapia de suporte com diálise. O ácido acetilsalicílico e as transfusões de plaquetas são contraindicados. A resposta ao tratamento é mais bem-monitorada através da determinação seriada dos níveis séricos de LDH.

Haspel RL *et al.*: The “cutting” edge: von Willebrand factor-cleaving protease activity in thrombotic microangiopathies. *Transfus Apheresis Sci* 2005;32:177. [PMID: 15784452]

Tsai H-M: Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072. [PMID: 12660343]

CRISE RENAL DA ESCLERODERMIA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hipertensão grave.
- ▶ Autoanticorpos.

▶ Considerações gerais

A esclerodermia abrange uma alteração das imunidades celular e humoral, anormalidades da microvascularização bem como

produção aberrante e acúmulo de matriz extracelular com consequente lesão e fibrose vasculares. A patogenia da esclerodermia não está totalmente elucidada, incorporando fatores genéticos e ambientais complexos. Substâncias químicas, agentes infecciosos e físicos foram propostos como fatores predisponentes da esclerodermia, porém a patogenia específica permanece desconhecida. É possível que esse distúrbio heterogêneo possa ter vários eventos desencadeantes e mecanismos operativos em diferentes indivíduos acometidos.

Somente em 1952 é que a doença renal foi reconhecida como importante causa de morbidade e mortalidade na esclerose sistêmica. A crise renal da esclerodermia tende a ser desencadeada por lesão endotelial, resultando em disfunção vascular. A lesão endotelial pode ser induzida pelos efeitos de anticorpos antienoteliais, levando à suprarregulação dos fatores de crescimento e citocinas, diminuição das proteínas intrínsecas reguladoras do complemento, da imunidade celular e/ou das atividades proteolíticas no soro. Essa lesão endotelial resulta em aumento da permeabilidade vascular com edema da íntima, proliferação miointimal e maior produção de matriz extracelular, agregação e adesão plaquetárias bem como depósito de fibrina. O consequente estreitamento do lúmen vascular e a redução da perfusão renal desencadeiam a maior produção de renina, exacerbando, assim, a hipertensão. Na esclerodermia, os fibroblastos expressam maiores níveis de receptores do fator de crescimento tumoral (TGF)- β e tornando-se persistentemente ativados por pequenas quantidades de TGF- β com produção excessiva de componentes da matriz extracelular. Não se sabe ao certo se tal processo representa uma resposta anormal à lesão ou uma desregulação da expressão do gene em questão. Quando ocorre ativação imune em consequência de um ou mais eventos indutores, os fibroblastos produzem quantidades excessivas de material da matriz extracelular que se acumulam nos órgãos-alvo. Independentemente dos mecanismos patogênicos envolvidos, a estimulação dos fibroblastos parece constituir uma via final na esclerose associada à esclerodermia.

Numerosos autoanticorpos estão associados à esclerodermia, parecendo existir alguma especificidade ligada ao padrão de apresentação da doença clínica. Os pacientes que desenvolvem crise renal da esclerodermia frequentemente produzem anticorpos antiRNA polimerase III e antiTh/To RNP. Esses anticorpos fenótipo específicos podem constituir simplesmente marcadores da doença ou desempenhar um papel patogênico. A resposta imune anormal pode influenciar o início ou progressão da esclerodermia através de vários mecanismos. Os autoanticorpos podem ser diretamente patogênicos; entre 25 e 85% dos pacientes com esclerodermia apresentam anticorpos anticélula endotelial que podem induzir à lesão, resultando em dano vascular conforme anteriormente descrito. A ligação do anticorpo pode modificar os locais de proteólise de antígeno e/ou promover a captação de proteínas complexadas, processo que pode disseminar a resposta imune para diferentes componentes antigênicos (disseminação de epítomos) com a consequente intensificação da resposta imune. Com frequência, os órgãos acometidos apresentam infiltrados de células T e macrófagos, possivelmente em resposta a estímulos ambientais, com liberação subsequente de citocinas e fatores de crescimento. Além disso, as células B alteradas podem

suprarregular a sinalização dos receptores de complemento, induzindo ainda mais à lesão das células-alvo e aumentando as respostas efectoras das células T. Essas reações imunes podem estimular resposta endoteliais e dos fibroblastos, levando à vasculopatia e fibrose da esclerodermia. Não há evidências firmes de que as temperaturas frias, disfunção cardíaca, gravidez ou medicamentos específicos, como anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou bloqueadores dos canais de cálcio, possam induzir a tal processo, embora os esteroides em altas doses, ao longo do tempo, tenham sido associados à crise renal.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A crise renal clássica da esclerodermia ocorre em cerca de 10% dos pacientes com esclerodermia, sendo definida por hipertensão de início recente frequentemente grave e/ou insuficiência renal aguda rapidamente progressiva nesse contexto, o que, entretanto, varia de acordo com a forma de esclerodermia. Os pacientes com a síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, esofagite, esclerodactilia e telangiectasia) e esclerose sistêmica limitada ou localizada tendem muito menos a apresentar crise renal (cerca de 1%), embora, em certas ocasiões, possa ocorrer crise renal naqueles com sintomas mínimos de esclerodermia. Em contrapartida, os pacientes com esclerose sistêmica difusa são os que correm maior risco, e até 25% têm essa complicação. A crise renal tende mais a ocorrer nos pacientes com doença difusa, rápido espessamento cutâneo no tronco ou partes proximais dos membros, fadiga, perda de peso e poliartrite; síndrome do túnel do carpo; início de esclerodermia nos 5 anos anteriores, particularmente no ano precedente; anticorpos antitopoisomerase III (Scl-70) em contraposição a anticorpos anticentrômero e etnicidade afro-americana; sexo masculino; edema; e atrito tendíneo.

A elevação acentuada da pressão arterial constitui a manifestação de apresentação mais comum, observada em 90% dos pacientes. A hipertensão é grave, e 30% apresentam pressão arterial diastólica superior a 120 mmHg, que pode surgir de modo abrupto. Existem casos em que a pressão arterial estava normal dias antes de apresentação aguda. A hipertensão pode manifestar-se como elevação significativa da pressão arterial para o indivíduo dentro da faixa normal na minoria dos pacientes com pressão arterial normal. Em certas ocasiões, o início da crise renal é precedido de manifestações extrarrenais que consistem em derrames pericárdicos, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias ventriculares. Raramente, ocorrem convulsões nos que têm crise renal. Até 50 a 60% dos pacientes com esclerose sistêmica que não apresentam crise renal podem ter hipertensão leve, e até 80% exibem achados morfológicos anormais na biopsia renal.

B. Achados laboratoriais

Os níveis plasmáticos de renina ficam sempre elevados na crise renal, porém ainda não foi esclarecido se esta elevação é a causa da hipertensão e isquemia renal ou um reflexo delas.

A presença de anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia fornece um indício clínico quanto à ocorrência de crise renal da esclerodermia; a anemia é encontrada em 43% dos pacientes com crise renal, e ocorre trombocitopenia, porém raramente inferior a 50.000/mm³. Todavia, a esclerodermia, anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda podem surgir em certas ocasiões, na ausência de hipertensão grave, sugerindo possível microangiopatia trombótica na esclerodermia através de mecanismo independente e/ou além da hipertensão maligna. Outros achados laboratoriais na apresentação incluem proteinúria não nefrótica, hematúria dismórfica habitualmente microscópica e níveis séricos elevados de creatinina; esses achados não são específicos, visto que a hematúria microscópica, proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) frequentemente acompanham a hipertensão acelerada ou maligna na sua apresentação, podendo ocorrer em até 50 a 60% dos pacientes sem crise renal.

► Tratamento

O tratamento-padrão para os pacientes com crise renal consiste em inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), que reduz drasticamente a taxa de mortalidade associada a tal doença. O mecanismo de ação dos referidos agentes é provavelmente multifatorial, visto que são eficazes em pacientes com e sem hipertensão. Quando os inibidores da ECA, como única medicação, se mostram incapazes de controlar adequadamente a hipertensão, devem-se prescrever outros agentes anti-hipertensivos para obter uma pressão arterial-alvo de 125/75 mmHg. Recomenda-se que a terapia com inibidores da ECA seja continuada no contexto da crise renal da esclerodermia independentemente da preocupação de que possa diminuir a pressão de perfusão renal e exacerbar o declínio funcional renal. Até 50% dos pacientes que necessitam de diálise durante a evolução da crise renal tornam-se independentes da diálise em 2 anos após o início da terapia. Por conseguinte, a inibição da ECA deve ser continuada mesmo quando o paciente necessita de diálise. Registros de casos informais sugerem que a combinação da inibição da ECA com bloqueadores dos receptores de angiotensina pode agravar o desfecho renal.

Denton CP *et al.*: Scleroderma-clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:271. [PMID: 15158741]
Rhew EY *et al.*: Scleroderma renal crisis: new insights and developments. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:129. [PMID: 15016343]

SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDIO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Trombose.
- Abortos espontâneos recorrentes.
- Anticorpos antifosfolipídio, anticardiolipina ou anti-β₂-glicoproteína I.

► Considerações gerais

A síndrome do anticorpo antifosfolípido é um distúrbio autoimune caracterizado por trombose venosa, arterial ou microvascular recorrente ou aborto recorrente. Estes eventos são induzidos por meio da ação de uma família de autoanticorpos com ampla reatividade contra epítomos de fosfolípido e/ou contra a proteína de ligação dos fosfolípidios, a β_2 -glicoproteína I. A síndrome pode ocorrer como distúrbio primário ou distúrbio secundário, estando este último habitualmente associado ao LES. Os anticorpos autoimunes anticardiolipina são dirigidos, em sua maioria, contra a proteína de ligação de fosfolípidios mais do que contra o próprio fosfolípido, e produzem seus efeitos apenas na presença da proteína de ligação.

Foram propostos numerosos mecanismos para explicar o estado hipercoagulável. Os anticorpos antifosfolípidios podem interferir na função das proteínas de ligação dos fosfolípidios envolvidas na regulação da coagulação. Os candidatos a essa interferência incluem β_2 -glicoproteína I, protrombina, proteína C e fator tecidual. Foi postulado que, através da ligação a receptores celulares, ocorre a ativação das células endoteliais com a conversão de um fenótipo anticoagulante em pró-coagulante com a suprarregulação de moléculas de adesão, produção de citocinas e alteração no equilíbrio entre prostaciclina e tromboxano. Os anticorpos antifosfolípido ligam-se também às plaquetas através do receptor apoER2'. A lesão endotelial mediada por oxidantes pode desempenhar um papel, e ocorrem autoanticorpos dirigidos contra as LDL oxidadas juntamente com anticorpos anticardiolipina. Com efeito, alguns anticorpos anticardiolipina exibem reação cruzada com a LDL oxidada. Além disso, os anticorpos associados contra o ativador do plasminogênio tecidual, com a consequente redução da fibrinólise, podem contribuir para as manifestações clínicas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em 1999, foi adotada uma classificação diagnóstica da síndrome do anticorpo antifosfolípido que requer pelo menos um achado laboratorial e uma manifestação clínica (Quadro 34.2). Os critérios clínicos incluem oclusão vascular que acomete veias, artérias ou capilares em qualquer órgão ou complicações da gravidez, incluindo pelo menos três abortos antes de 10 semanas de gestação, perda de feto normal depois de 10 semanas ou prematuridade de um feto normal (antes de 34 semanas). A síndrome do anticorpo antifosfolípido pode acometer um ou mais órgãos, como o sistema nervoso central, rins, sistema endócrino, trato gastrointestinal, pulmões, pele bem como os sistemas vascular cerebral e cardiovascular. As manifestações renais são múltiplas, e incluem insuficiência renal aguda, doença renal crônica progressiva, culminando algumas vezes em insuficiência renal, necrose cortical, hipertensão leve a maligna, microangiopatia trombótica e trombose de aloenxertos renais. A síndrome pode ocorrer em uma forma "catastrófica", definida pelo comprometimento simultâneo de pelo menos três sistemas orgânicos. O rim é o órgão afetado com mais

Quadro 34.2 Critérios para o diagnóstico definido da síndrome do anticorpo antifosfolípido¹

Critérios clínicos

1. Trombose
Arterial, venosa ou microvascular
2. Perda de gravidez
Três ou mais abortos consecutivos (< 10 semanas de idade gestacional)
Uma ou mais mortes fetais (> 10 semanas de idade gestacional)
Um ou mais nascimentos prematuros (34 semanas de idade gestacional) devido a pré-eclâmpsia, eclâmpsia e insuficiência placentária

Critérios laboratoriais

1. Anticorpo anticardiolipina
Título moderado ou elevado
IgG e/ou IgM
2. Anticoagulante do lúpus
Em pelo menos duas medições realizadas em intervalo de 6 ou mais semanas

¹O diagnóstico requer pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial.

frequência na forma catastrófica, envolvido em 78% dos casos e caracterizado por hipertensão, frequentemente maligna. Há necessidade de diálise em 25% dos pacientes com comprometimento renal. O comprometimento de outros órgãos-alvo inclui pulmão (66%), sistema nervoso central, como acidentes vasculares cerebrais (56%), sistema cardíaco, como infarto do miocárdio prematuro (50%), e dermatológico (50%). É incomum haver coagulação intravascular disseminada.

► B. Achados laboratoriais

O diagnóstico requer a presença dos anticorpos antifosfolípido, como a imunoglobulina (Ig) G e/ou IgM, e anticardiolipina ou anticoagulante do lúpus. Com frequência, observam-se anticorpos contra as proteínas de ligação dos fosfolípidios, todavia ainda não incluídos na classificação diagnóstica. Os anticorpos anticardiolipina são identificados por imunoensaios que medem a reatividade patológica contra os fosfolípidios aniônicos, como os anticorpos anticardiolipina e antifosfolípido ou VDRL falso positivo. Os anticoagulantes do lúpus são identificados por anormalidades nos testes de coagulação, como o prolongamento do tempo de protrombina ou do tempo de tromboplastina parcial, particularmente se este último não é normalizado quando diluído com soro normal; anormalidades no tempo de coagulação cefalina-caolim ou teste de inibição da tromboplastina; ou teste com veneno de víbora de Russel anormal. O anticorpo anticardiolipina ou anticoagulante do lúpus devem ser detectados duas vezes com intervalo de pelo menos 6 semanas, de acordo com os critérios diagnósticos. A trombocitopenia é frequente na síndrome do anticorpo antifosfolípido. Até 5% dos indivíduos saudáveis apresentam anticorpos anticardiolipina circulantes, e não se sabe ao certo quantos desses indivíduos acabarão desenvolvendo a síndrome do anticorpo antifosfolípido. Foi estimado que 12 a 30% dos pacientes com LES apresentam anticorpos

anticardiolipina, e 15 a 34% exibem evidências de anticoagulante do lúpus. Até 50 a 70% de tais indivíduos podem ter um evento clínico associado durante o curso de acompanhamento de 20 anos.

► Tratamento

A base da terapia consiste em anticoagulação, necessária a longo prazo. Recomenda-se o tratamento com varfarina para a síndrome primária e pacientes com lúpus sistêmico associado. Um estudo recentemente publicado sugeriu que houve baixas taxas de trombose recorrente em pacientes cuja razão normalizada internacional (INR) foi mantida na faixa de 2 a 3, em lugar da INR de 3 anteriormente recomendada. A taxa de mortalidade dos pacientes com a síndrome catastrófica apresenta-se elevada, aproximando-se de 50%.

Os pacientes devem evitar agentes pró-trombóticos, como contraceptivos orais, inibidores da calcineurina, hidralazina, procainamida e clorpromazina. Deve-se prescrever ácido acetilsalicílico para mulheres com história pregressa de abortos. Embora não seja baseada em evidências, a adição de esteroides, plasmáfereze e imunoglobulina intravenosa têm sido implementadas como último recurso em pacientes com comprometimento grave e/ou de múltiplos órgãos. O papel da hidroxicloroquina e/ou cloroquina na prevenção da trombose em pacientes com LES é controvertido.

de Groot PG *et al.*: The antiphospholipid syndrome: clinical characteristics, laboratory features and pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:205. [PMID: 15864096]

Mackworth-Young CG: Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2004;136:393. [PMID: 15147339]

Distúrbios glomerulares associados a infecções

Jeremy S. Leventhal, MD, Michael J. Ross, MD, Kar Neng Lai, MBBS, MD, e Sydney Tang, MD, PhD

NEFROPATIA ASSOCIADA AO HIV

Jeremy S. Leventhal, MD, e Michael J. Ross, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A nefropatia associada ao HIV (NAHIV) é uma patologia encontrada em indivíduos infectados pelo HIV com uma combinação singular de glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) colapsante, inclusões tubuloreticulares, dilatação microcística dos túbulos renais e inflamação intersticial.
- ▶ Embora se deva suspeitar de NAHIV em qualquer indivíduo infectado pelo HIV de descendência africana com proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido por biópsia renal.
- ▶ Os pacientes HIV-positivos com risco devem realizar exames para proteinúria ou diminuição da TFG, a fim de possibilitar a detecção mais precoce da NAHIV.
- ▶ A NAHIV é causada pela expressão de genes do HIV-1 nas células epiteliais renais.
- ▶ A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, na sigla em inglês) constitui a principal forma de tratamento para retardar a progressão do declínio da filtração glomerular e da proteinúria.
- ▶ O diagnóstico de NAHIV é uma indicação para iniciar a HAART independentemente das contagens das células CD4 ou das contagens virais.
- ▶ Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os esteroides podem ser benéficos em pacientes selecionados.

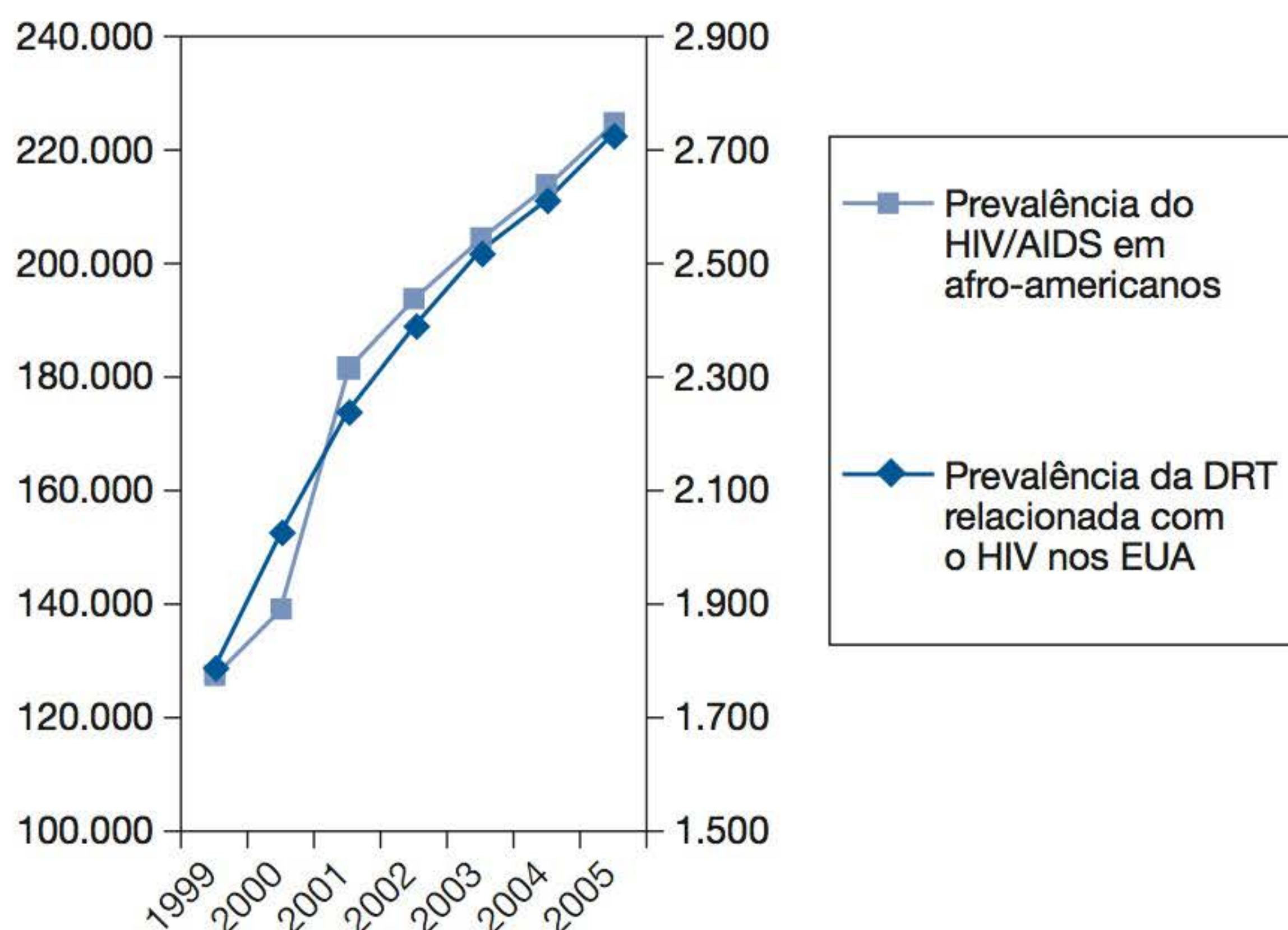
Considerações gerais

No início da epidemia do HIV, pouco se sabia acerca da capacidade do vírus de provocar patologia em órgãos específicos. Em

1984, ficou evidente que existia uma síndrome renal associada à infecção pelo HIV que se caracterizava por proteinúria grave e insuficiência renal rapidamente progressiva. Com frequência, a proteinúria era grave, com níveis de excreção de proteína de até 10 g por dia. Os pacientes costumavam se mostrar assintomáticos até o aparecimento das manifestações de insuficiência renal. Diferentemente das glomerulopatias semelhantes, a nefropatia associada à infecção pelo HIV frequentemente não resultava em hipertensão grave nem edema. Na ultrassonografia (US) renal, a nefromegalia era um achado comum, sendo, na necropsia, observado um aumento do peso dos rins. A biópsia renal desses pacientes revelava glomeruloesclerose focal, dilatação microcística tubular, bem como inflamação e fibrose tubulointersticiais.

Atualmente, a NAHIV é amplamente aceita como uma doença renal distinta, que não afeta igualmente todas as populações. Nos EUA, a NAHIV constitui a terceira causa principal da doença renal terminal (DRT) em afro-americanos entre 25 e 64 anos de idade. Estudos internacionais que avaliaram pacientes infectados pelo HIV com proteinúria corroboram os dados dos EUA. Dois estudos conduzidos na Tailândia e Itália não detectaram nenhum caso de NAHIV em pacientes infectados pelo HIV que se submeteram à biópsia renal para investigar a causa da proteinúria. Ambos os estudos não incluíram qualquer paciente de descendência africana. Entretanto, um estudo realizado na África do Sul avaliou 30 pacientes com proteinúria e 7 com microalbuminúria. As biópsias renais revelaram que 83% desses pacientes apresentavam patologia compatível com a NAHIV, incluindo 6 dos 7 pacientes com microalbuminúria. Além disso, a DRT causada pela NAHIV tem uma probabilidade 12,2 vezes maior de ocorrer em afro-americanos do que em brancos e exibe a maior predisposição racial entre qualquer forma de doença renal adquirida que leva à DRT.

Antes da disponibilidade da HAART, a evolução clínica da NAHIV era caracterizada por um rápido declínio da função renal, levando à necessidade de terapia renal substitutiva em poucas semanas a meses após o diagnóstico. O prognóstico desses pacientes era sombrio, de aproximadamente 1 ano quando submetidos à diálise. Entretanto, desde que a HAART tornou-se amplamente disponível, houve melhora significativa no desfecho dos pacientes infectados pelo HIV. De forma semelhante, verificou-se também



▲ **Fig. 35.1** A prevalência de pacientes com doença renal terminal (DRT) em decorrência de nefropatia associada a AIDS nos EUA continua aumentando paralelamente com a prevalência do HIV/AIDS em afro-americanos, o grupo com maior risco de desenvolver nefropatia associada ao HIV (NAHIV). (Dados adaptados do U. S. Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: *Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007 e dos Centers for Disease Control and Prevention: *HIV/AIDS Surveillance Report, 2005*. Vol. 17, ed. rev., Atlanta, GA. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, EUA, 2007. Também disponível em <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>).

Nota: os dados apresentados foram fornecidos pelo USRDS. A interpretação e o relato destes dados são da responsabilidade do(s) autor(es), de modo algum devem ser considerados diretriz oficial ou interpretação do governo dos EUA.

melhora no prognóstico dos pacientes infectados pelo HIV com DRT. Após a introdução da HAART em 1995, a taxa de mortalidade caiu de cerca de 72% para 24% em pacientes com HIV e DRT. Infelizmente, apesar dos progressos na eficácia do tratamento clínico, a prevalência da DRT em indivíduos com HIV/AIDS continuou aumentando. Esse aumento é estreitamente acompanhado da maior prevalência do HIV/AIDS nos afro-americanos, o grupo com maior risco de desenvolver NAHIV (Fig. 35.1).

Os pacientes com NAHIV comprovada por biopsia apresentam mais frequentemente sinais evidentes de comprometimento renal. A proteinúria grave e o comprometimento da TFG constituem indicações comuns à realização de biopsia em pacientes com doença renal. Todavia, mesmo a microalbuminúria pode sugerir a presença de NAHIV. Nestes últimos anos, à medida que a HAART passou a ser amplamente utilizada, a apresentação clínica clássica da NAHIV tornou-se menos comum. Entretanto, a incidência da DRT em decorrência da NAHIV não mudou consideravelmente nos últimos 10 anos. Embora não exista nenhuma grande série recente de biopsias de pacientes com doença renal recebendo tratamento com HAART, é provável que a HAART tenha transformado a NAHIV de uma doença rapidamente progressiva com proteinúria grave em doença indolente com níveis mais baixos de proteinúria.

A lesão renal aguda (LRA) e a doença renal crônica (DRC) são problemas comuns em pacientes portadores de HIV/AIDS. Foi observado que tanto os pacientes ambulatoriais quanto a população de pacientes internados apresentam maiores taxas de LRA que se correlacionam com cargas virais mais elevadas e contagens mais baixas de células CD4; o fator predisponente mais importante para a LRA é a DRC. É interessante observar que a raça negra não está associada a maior risco de LRA em pacientes com HIV/AIDS, sugerindo que a NAHIV não constitui a causa subjacente da DRC na maioria dos casos de LRA em pacientes infectados pelo HIV. A análise de mais de 2 milhões de pacientes no banco de dados da Veterans Administration (VA) por um período mediano de 3,7 anos identificou um risco de DRT para os indivíduos negros com HIV quase 10 vezes maior que o dos indivíduos brancos com HIV. Nesse estudo, a causa mais comum da DRT em pacientes negros foi a nefropatia associada à AIDS, o diagnóstico usado pelo U. S. Renal Data Service (USRDS) como correspondente à NAHIV. Surpreendentemente, a infecção pelo HIV não aumentou o risco de DRT nos pacientes brancos, porém resultou em maior risco de DRT nos pacientes negros, que foi semelhante ao do diabetes. Um estudo similar de pacientes da VA com DRC de estágio III ou estágio mais avançado também constatou um risco análogo de DRT e uma taxa de

declínio da TFG nos pacientes negros com HIV em comparação com pacientes portadores de diabetes.

Embora a DRT represente claramente um problema significativo nos pacientes com HIV/AIDS, as taxas de incidência e prevalência do USRDS não levam em conta os indivíduos portadores de DRC que ainda não evoluíram para a DRT. Estudos anteriores demonstraram que a prevalência da NAHIV em afro-americanos com HIV/AIDS é de cerca de 4 a 12%, um percentual que ainda não mudou apreciavelmente nesta última década. Se tal prevalência for extrapolada para os 224.815 afro-americanos reconhecidamente portadores de HIV/AIDS nos EUA, podemos antecipar que no momento existem 8.992 a 26.977 afro-americanos com NAHIV nos EUA. Além disso, 24,7 milhões dos 39,5 milhões de indivíduos que apresentam HIV/AIDS no mundo residem na África Subsaariana. Evidências recentes sugerem que a carga de doença renal relacionada com o HIV em indivíduos africanos assemelha-se à relatada nos afro-americanos. A aplicação da mesma prevalência nos leva a pensar que atualmente existem 0,98 a 3,0 milhões de indivíduos com NAHIV na África. Como a maioria dos africanos com HIV/AIDS atualmente recebe pouco ou nenhum tratamento para a doença, é provável que muitos morrerão de infecções oportunistas antes que a doença renal se torne clinicamente aparente. Com a melhora da assistência médica para os africanos com HIV/AIDS, particularmente com o acesso crescente à terapia antirretroviral (TAR), pode-se esperar um aumento da sobrevivência desses pacientes. Quase certamente, a NAHIV irá surgir como importante complicação da infecção pelo HIV-1 e irá se tornar uma causa cada vez maior de morbidade e mortalidade na África.

Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report, 2005, Vol. 17, Rev ed. Atlanta, GA. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2007. Also available at <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>.

Choi A *et al.*: Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2968.

Ross MJ *et al.*: HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):1.

UNAIDS, 2006, UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: December 2006.

U.S. Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007.

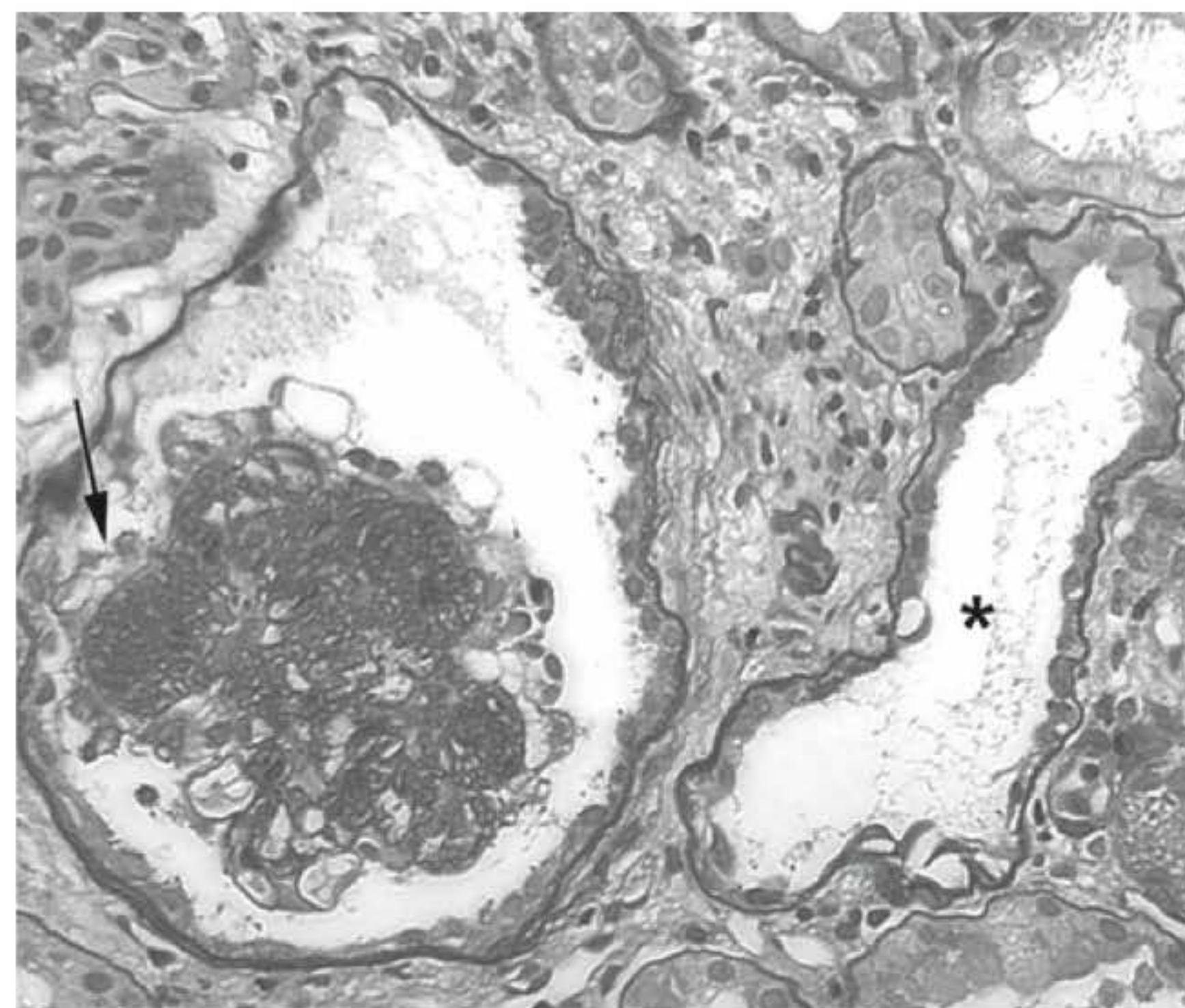
Wyatt CM *et al.*: Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21(15):2101.

importantes aspectos da patogenia da doença, principalmente através do uso de modelos animais que desenvolvem um fenótipo análogo ao da NAHIV.

No início, havia controvérsia quanto à possibilidade de a NAHIV resultar de infecção viral do parênquima renal ou do ambiente das citocinas produzido pela infecção e ativação dos linfócitos em todo o corpo. Foi criado um modelo de camundongo transgênico para o HIV em que o animal expressa um pró-vírus do HIV-1 sob o controle do promotor viral do HIV endógeno, com deleções nos genes *gag* e *pol*, tornando o vírus não infeccioso. Um experimento subsequente, realizado com este camundongo transgênico, envolveu o transplante recíproco com um camundongo que não possuía o transgene do HIV. Os camundongos do tipo selvagem que receberam um rim com um transgene do HIV desenvolveram proteinúria, bem como alterações glomerulares e tubulares semelhantes às da NAHIV. Os camundongos transgênicos para o HIV, quando receberam um rim do tipo selvagem, não desenvolveram o estado patológico. Esses dados sugerem que a expressão de produtos gênicos do HIV no rim é necessária ao desenvolvimento da NAHIV.

B. Base molecular da patogenia

O genoma do HIV-1 é um RNA de 9 kb que codifica nove genes: três genes estruturais (*env*, *gag* e *pol*), dois genes reguladores (*tat* e *rev*) e quatro genes acessórios (*vif*, *vpr*, *vpu* e *nef*) (Fig. 35.2). Após o processamento, esses 9 genes produzem 15 proteínas respectivas, em que cada uma desempenha um papel no ciclo vital do vírus. Nem todas as 15 proteínas demonstraram estar envolvidas na patogenia da NAHIV (Fig. 35.3). Por exemplo, os genes *gag* e *pol* (responsáveis por 7 proteínas do



▲ **Fig. 35.2** Achados histopatológicos típicos na nefropatia associada ao HIV (NAHIV). A coloração pelo ácido periódico de Schiff demonstra glomerulosclerose focal com colapso do tufo glomerular e proliferação sobrejacente de podócitos (seta), dilatação tubular microcística (asterisco), inflamação intersticial e fibrose intersticial (ampliado 200 vezes).

► Patogenia

A. Modelos murinos

Os mecanismos através dos quais a infecção pelo HIV-1 resulta no fenótipo de NAHIV ainda não são totalmente conhecidos. Entretanto, muita pesquisa tem sido realizada para elucidar

HIV após clivagem proteolítica) não são funcionais no modelo murino Tg26 de NAHIV, sugerindo que a sua presença não é necessária ao desenvolvimento da doença. Pesquisas adicionais indicaram dois genes cuja função é mais importante para o desenvolvimento do fenótipo da NAHIV: *nef* e *vpr*.

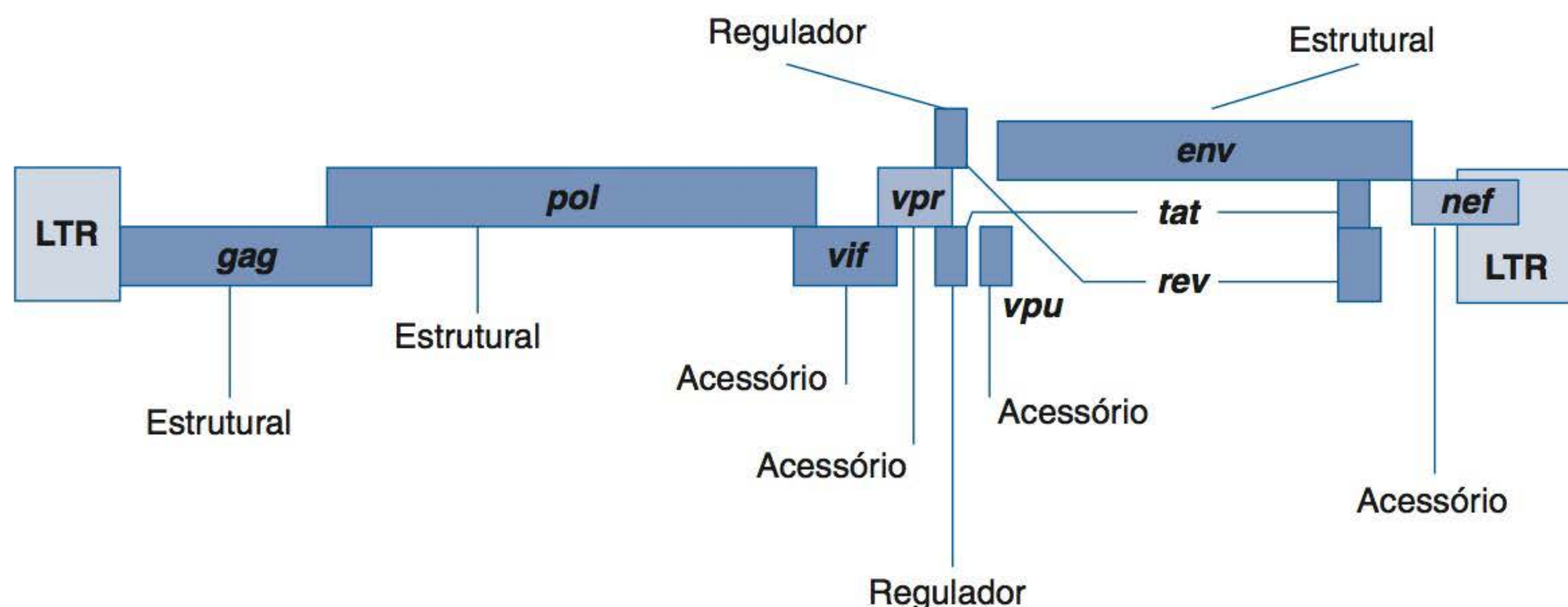
1. Gene *nef* — Vários estudos procuraram identificar os genes do HIV-1 responsáveis pela produção da NAHIV. Os estudos *in vitro* demonstraram que o gene *nef* é necessário e suficiente para induzir à proliferação e desdiferenciação dos podócitos, que constituem uma característica da NAHIV. Foram também desenvolvidos vários modelos murinos transgênicos para delinear, de forma mais detalhada, quais os genes virais patogênicos para o rim. Os camundongos transgênicos para o HIV que carecem de *gag*, *pol* e *nef* desenvolvem GESF. Entretanto, o acasalamento desses camundongos com camundongos transgênicos para *nef* agravou o fenótipo renal em comparação com camundongos mutantes para *nef*, sugerindo que o *nef* possui efeitos deletérios sobre o rim na presença de outro(s) gene(s) do HIV. Além disso, os camundongos transgênicos que expressam *nef* seletivamente nos podócitos apresentam um aumento na proliferação e desdiferenciação dos podócitos que constitui uma característica da NAHIV. Todavia, esses camundongos não desenvolvem proteinúria nem doença glomerular histológica, fornecendo mais uma evidência de que, embora a expressão do *nef* nos podócitos seja um importante componente na patogênese da NAHIV, outros genes do HIV são necessários para induzir ao fenótipo integral.

2. Gene *vpr* — Foi demonstrado que este gene possui diversos efeitos patogênicos sobre as células infectadas, como a indução à parada do ciclo celular na fase G₂, importação nuclear do complexo de pré-integração do HIV, transativação do promotor de repetição terminal longa (LTR, na sigla em inglês) viral e apoptose. A capacidade do *vpr* de induzir à apoptose foi ligada à sua capacidade de aumentar a permeabilidade mitocondrial. Estudos

in vitro demonstraram a rápida liberação de proteínas apoptogênicas (citocromo *c* e fator de indução da apoptose) das mitocôndrias quando expostas a um constructo carboxiterminal do *vpr*. O *vpr* também promove a apoptose por aumentar seletivamente a expressão de moléculas pró-apoptóticas, como a caspase 9. Estudos que utilizaram uma série de camundongos transgênicos expressando genes do HIV demonstraram que a deleção do *vpr* eliminou o fenótipo da doença renal, sustentando, mais uma vez, o papel fundamental do *vpr* na patogênese da NAHIV.

3. Outros genes do HIV — Embora vários estudos *in vitro* publicados tenham sugerido que a expressão de outros genes do HIV-1, além do *nef* e *vpr*, pode afetar as células renais, os estudos realizados em animais *in vivo* não sustentaram nenhuma contribuição desses genes na patogênese da NAHIV. Foram criadas várias linhas transgênicas, expressando, cada uma delas, um gene do HIV (*vif*, *vpr*, *vpu*, *nef*, *rev* e *tat*), exceto o *gag* e *pol*, sob o controle do promotor *Nphs1* específico dos podócitos. A expressão do transgene do HIV no rim foi confirmada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. Nenhum camundongo expressando o produto transgênico *rev*, *tat*, *vif* ou *vpu* desenvolveu proteinúria ou lesões glomerulares histológicas. Corroborando os achados de estudos anteriores, apenas os camundongos transgênicos expressando o *nef* e/ou *vpr* desenvolveram proteinúria e anormalidades glomerulares, como GESF. Além disso, camundongos duplos transgênicos com expressão específica de *vpr* e *nef* no rim desenvolveram proteinúria em 1 semana em comparação com 4 semanas nos camundongos transgênicos para *vpr* ou *nef* isoladamente. Os camundongos transgênicos *nef-vpr* também apresentaram um acentuado agravamento da função renal, em comparação com camundongos transgênicos *vpr* e camundongos transgênicos *nef*, em 4 semanas.

Quando considerados em conjunto, os estudos publicados em sua preponderância sustentam o *vpr* e *nef* do HIV-1 como sendo os genes virais mais importantes na patogênese da NAHIV. Embora a expressão de um dos genes no rim possa reproduzir



▲ **Fig. 35.3** Representação esquemática do genoma do HIV flanqueado pelas suas regiões promotoras de repetição terminal longa. Os genes não essenciais para a patogênese da NAHIV em modelos animais são mostrados em azul-escuro.

aspectos estereotípicos da histologia da NAHIV, a sua co-expressão resulta no fenótipo mais grave, indicando um efeito aditivo ou sinérgico desses agentes.

Zuo Y *et al.*: HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2832.

► Achados clínicos

A glomeruloesclerose focal (GEF) constitui o achado patológico mais comum em amostras de biópsia na NAHIV. Essa GEF está frequentemente associada a uma retração das paredes dos capilares glomerulares, resultando em estreitamento do lúmen e enrugamento da membrana basal glomerular, dando ao glomérulo a aparência de colapso, sendo consequentemente descrita como “glomeruloesclerose focal colapsante”.

As células epiteliais viscerais do glomérulo, conhecidas como podócitos, sofrem alterações fenotípicas características na NAHIV. Em geral, os podócitos são células quiescentes com diferenciação terminal; entretanto, na NAHIV sofrem frequentemente hipertrofia e proliferam. Verifica-se doença tubulointersticial proeminente, cuja gravidade pode exceder a patologia glomerular. Os infiltrados intersticiais, pleomórficos, podem consistir em linfócitos, plasmócitos e macrófagos. As anormalidades tubulares consistem em achatamento e atrofia das células epiteliais tubulares, bem como dilatação do lúmen tubular, que pode ser preenchido com cilindros proteináceos. Essa dilatação “microcística” dos túbulos é característica da NAHIV, podendo ocorrer em múltiplos segmentos do néfron.

Na microscopia eletrônica, vários achados caracterizam a lesão da NAHIV. Ocorre a fusão quase completa dos podócitos, e o citoplasma das células epiteliais viscerais pode exibir grandes gotículas de reabsorção elétron-densas. O endotélio apresenta grandes inclusões tubuloreticulares localizadas no interior das cisternas do retículo endoplasmático ou aparelho de Golgi, o que também pode ser observado em pacientes com nefrite do lúpus. Entretanto, esse achado frequentemente não é verificado em pacientes com a variante colapsante idiopática da GEFS, devendo, por isso, alertar o médico quanto à possibilidade de NAHIV se o paciente for HIV-positivo ou o estado de HIV do paciente não for conhecido.

► Tratamento

As estratégias para a prevenção e/ou tratamento da NAHIV nunca foram avaliadas em estudos controlados randomizados e prospectivos, sendo os estudos sobre o tratamento da NAHIV, em sua maioria, retrospectivos e/ou com falta de procedimentos de controle apropriados. Foram estudados três tipos de tratamento clínico para a NAHIV nos seres humanos: terapia antirretroviral, corticosteroides e inibidores da ECA.

A. Terapia antirretroviral altamente ativa

Os estudos que demonstram a necessidade de infecção das células parenquimatosas renais pelo HIV para o desenvolvimento da NAHIV sustentam a hipótese de que os medicamentos antir-

retrovirais devem ser benéficos para o tratamento e/ou prevenção da NAHIV. As primeiras publicações sobre o uso da terapia antirretroviral consistiram principalmente em relatos de casos envolvendo a zidovudina. O primeiro de vários relatos de regressão da NAHIV em resposta à terapia com a zidovudina foi publicado em 1989. Um estudo retrospectivo, realizado na França, de pacientes com NAHIV diagnosticada por biópsia constatou que o uso anterior da terapia antirretroviral foi associado a um risco relativo de 1,9 de progressão para a DRT. Não ficou esclarecido se a utilização de medicamentos antirretrovirais agravou o desfecho ou se os pacientes que progrediram enquanto estavam recebendo terapia pertenciam a um grupo resistente ao tratamento e, portanto, corriam maior risco de agravamento da função renal.

Dois dos estudos de maior porte, investigando o efeito da terapia antirretroviral em pacientes com NAHIV, foram retrospectivos. O primeiro estudo, publicado em 2004, examinou 3.976 pacientes em uma clínica para AIDS em Baltimore (EUA). Durante o curso de 12 anos do estudo, a NAHIV foi diagnosticada por biópsia ou protocolo clínico conservador em 94 dos pacientes. Os pacientes com NAHIV foram avaliados em grupos com base no seu tratamento. A incidência de NAHIV foi de 26,4, 14,4 e 6,8 por 100 pacientes-anos nos grupos sem tratamento, com tratamento somente utilizando análogo nucleosídico ou tratamento com terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, na sigla em inglês), respectivamente. Além disso, o estudo demonstrou uma diminuição significativa na incidência de NAHIV nos anos 1998 a 2001 em comparação com 1995 a 1997. O uso da HAART mostrou ser superior ao tratamento somente com análogo nucleosídico e aparentemente foi responsável pela menor incidência de diagnóstico de NAHIV. Nesse estudo, o declínio na incidência de NAHIV diferencia-se da incidência relativamente inalterada de DRT em decorrência da NAHIV durante a última década, o que pode refletir uma alteração no fenótipo da NAHIV em pacientes tratados com HAART, resultando em doença mais indolente que tende menos a ser submetida a biópsia renal diagnóstica.

O segundo estudo, publicado em 2006, envolveu uma coorte de 263 pacientes consecutivos infectados pelo HIV, encaminhados à clínica renal na Johns Hopkins University (EUA). Desses 263 pacientes, 53 apresentaram NAHIV documentada por biópsia. Dezoito foram excluídos devido à necessidade de diálise 1 mês após o diagnóstico. As características dos 36 pacientes remanescentes foram avaliadas e comparadas em relação aos desfechos. A análise multivariada demonstrou uma progressão significativamente mais lenta da doença com TAR (razão de risco de 0,30). A sobrevida renal mediana foi de 552 dias no grupo tratado e 117 no grupo sem tratamento. Como esse estudo incluiu pacientes tratados apenas com terapia com análogo nucleosídico (antes da disponibilidade da HAART), além dos pacientes tratados com HAART, os resultados apresentados podem subestimar o efeito da TAR moderna sobre os desfechos renais.

Infelizmente, não foi conduzido nenhum estudo clínico controlado randomizado para avaliar a HAART no tratamento da NAHIV. Como a maioria dos pacientes com NAHIV tem outras indicações para tratamento com HAART, os estudos clínicos randomizados controlados com placebo não são eticamente possíveis. Felizmente, a literatura publicada continua sustentando o uso da HAART em pacientes com NAHIV. Em consequência, as diretrizes atuais da Infectious Diseases Society of America esta-

belecem que o diagnóstico de NAHIV constitui uma forte indicação para iniciar a HAART independentemente da carga viral ou da contagem de células CD4.

O efeito da interrupção da TAR em pacientes anteriormente diagnosticados com NAHIV não foi estudado. Entretanto, um relato de caso de uma mulher que desenvolveu NAHIV recorrente após a interrupção da HAART sugere que a suspensão do tratamento pode não ser segura se o diagnóstico de NAHIV houver sido estabelecido, e que, se for preciso interromper os medicamentos antirretrovirais, os pacientes deverão ser monitorados quanto ao agravamento da função renal ou ocorrência de proteinúria.

Décadas se passaram desde que a zidovudina era o único agente antirretroviral disponível para o tratamento da infecção crônica pelo HIV. Os medicamentos antirretrovirais disponíveis são acentuadamente variados quanto a seus mecanismos de ação, consistindo em inibidores nucleosídios e não nucleosídios da transcriptase reversa, inibidores da protease, inibidores da integrase e inibidores da entrada viral. Por conseguinte, a capacidade de controlar a replicação viral e facilitar a reconstituição imune continua melhorando. A expectativa é de que esses avanços no tratamento do HIV/AIDS irão finalmente se traduzir em uma diminuição na morbidade e mortalidade da doença renal mediada pelo HIV nesses pacientes.

B. Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores

Foi constatado que o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) atenua a proteinúria em várias doenças glomerulares. Existem também dados de estudos em modelos transgênicos para o HIV da NAHIV sugerindo que o bloqueio do SRA com o uso de inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina pode diminuir a proteinúria, bem como melhorar os desfechos renais histológicos e funcionais.

Os inibidores da ECA foram avaliados em vários estudos de pequeno porte. A princípio, os relatos de casos no início da década de 1990 sustentaram um papel benéfico dos inibidores da ECA na redução da proteinúria e preservação da função renal em pacientes com NAHIV, porém as conclusões quanto ao efeito desses medicamentos foram dificultadas pelo uso concomitante de TAR. Em 1996, um estudo de controle de casos retrospectivos verificou que o uso do captopril estava associado a uma progressão mais lenta para a DRT.

Em 1997, foi documentada a evolução de 20 pacientes com NAHIV comprovada por biópsia. Sete dos 11 pacientes com proteinúria na faixa não nefrótica e 5 dos 9 pacientes com proteinúria na faixa nefrótica foram tratados com 10 mg de fosinopril por dia. Nos pacientes com proteinúria inicial na faixa não nefrótica, o nível sérico médio de creatinina passou de 1,3 mg/dL e 1,0 mg/dL para 1,5 mg/dL e 4,9 mg/dL no grupo tratado e no grupo sem tratamento, respectivamente. De forma semelhante, no grupo de pacientes com proteinúria na faixa nefrótica, o nível sérico médio de creatinina passou de 1,7 mg/dL e 1,9 mg/dL para 2,0 mg/dL e 9,2 mg/dL nos grupos com tratamento e sem tratamento, respectivamente. A proteinúria seguiu uma tendência semelhante. Foi observada uma redução da proteinúria nos pacientes tratados, mas houve um agravamento progressivo da

proteinúria nos pacientes sem tratamento. Um estudo subsequente do mesmo grupo também sugeriu um efeito benéfico dos inibidores da ECA sobre os desfechos renais; todavia, não foi possível excluir um efeito confundido gerado pelo uso concomitante de TAR.

Quando considerados em seu conjunto, as evidências na literatura sobre o efeito protetor do bloqueio do SRA em uma variedade de doenças renais com proteinúria, e os estudos retrospectivos sugestivos anteriormente discutidos, sustentam um papel desses medicamentos na redução do declínio da função renal e na diminuição das taxas de proteinúria em pacientes com NAHIV.

C. Prednisona

A inflamação tubulointersticial constitui um dos achados histopatológicos mais proeminentes na NAHIV, e a resposta inflamatória das células parenquimatosas renais à infecção pelo HIV representa um importante componente na patogenia da NAHIV. Por conseguinte, é plausível que os agentes anti-inflamatórios possam ser valiosos no tratamento da NAHIV. Entretanto, como os pacientes com HIV/AIDS já apresentam uma supressão do sistema imune, a administração de agentes imunossupressores pode expor esses pacientes a um risco excessivo de infecção e/ou neoplasia maligna.

No início da década de 1990, os relatos de casos demonstraram melhora da proteinúria e da função renal em pacientes com NAHIV tratados com esteroides para outras indicações. Em 1996, foi documentada uma série de casos consecutivos prospectiva de 20 pacientes com NAHIV diagnosticada, na maioria dos casos, por biópsia (17 dos 20) tratados com prednisona oral. Os pacientes foram tratados com 60 mg/dia por períodos variáveis de tempo, seguindo-se um curso de redução gradual da dose. Dezesete pacientes apresentaram uma diminuição dos níveis séricos de creatinina de um valor médio de 8,1 mg/dL para 3,0 mg/dL. Cinco pacientes que tiveram uma elevação da creatinina após a interrupção do tratamento foram, em seguida, retratados. Tais pacientes responderam à prednisona com a diminuição subsequente dos níveis séricos de creatinina. Entretanto, não houve nenhum grupo de controle nesse estudo, e seis pacientes desenvolveram infecções oportunistas graves enquanto estavam sendo tratados com prednisona. Vários outros estudos retrospectivos também constataram uma notável associação entre o tratamento com esteroides e a melhora dos desfechos renais em pacientes com NAHIV.

Um efeito benéfico do tratamento com esteroides sobre a inflamação tubulointersticial é sugerido por um relato de caso de um paciente com NAHIV diagnosticada por biópsia que foi novamente submetido a biópsia quando o nível de creatinina começou a aumentar por ocasião da redução da dose de esteroide. A biópsia repetida revelou acentuada redução dos linfócitos e macrófagos intersticiais após o tratamento com esteroide, sugerindo que a prednisona diminuiu a inflamação intersticial nesse paciente.

Como ainda não foram conduzidos estudos controlados prospectivos para demonstrar benefícios dos corticosteroides nos pacientes com NAHIV, acreditamos que esses medicamentos só devem ser considerados para uso como adjuvantes de curto

prazo, enquanto os medicamentos antirretrovirais e os inibidores da ECA estão sendo titulados, ou nos casos em que houve fracasso da terapia antirretroviral e do bloqueio da angiotensina.

Atta M *et al.*: Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplant* 2006;21:2809.

Bartlett JG, Lane HC: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, December 2007, page 64. Accessed 1/14/2008.

Ideura H *et al.*: Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1214.

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Ross MJ *et al.*: HIV-1 infection initiates an inflammatory cascade in human renal tubular epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):1.

Scialla J *et al.*: Relapse of HIV-associated nephropathy after discontinuing highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21(2):263.

GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA À HEPATITE

Kar Neng Lai, MBBS, MD, e Sydney Tang, MD, PhD

DOENÇAS RENAIS ASSOCIADAS AO VÍRUS DA HEPATITE C



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Presença de RNA e anticorpo circulantes do vírus da hepatite C.
- ▶ Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I.
- ▶ Crioglobulinas mistas tipo II circulantes [imunoglobulina (Ig)G policlonal e fator reumatoide IgMκ].
- ▶ Forte associação com a cronicidade da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).
- ▶ Níveis séricos muito baixos de C4, C1q e CH50, porém níveis normais de C3.

Considerações gerais

A. Perspectiva histórica

As manifestações clínicas associadas à crioglobulinemia “mista” foram descritas pela primeira vez em 1966. Englobavam uma constelação de características clínicas que consistiam na tríade púrpura palpável, artralgias e fraqueza, com graus variáveis de glomerulonefrite, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia em alguns pacientes. A crioglobulinemia em tais pacientes tinha uma composição “mista” de IgG e fator reumatoide (FR) IgM. Naquela época, a causa desta doença não era conhecida, e sua associação com a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) passou a ficar cada vez mais evidente somente depois de sua descoberta em 1989. Atualmente, ficou evidente que a tríade clínica clássica

só ocorre em uma minoria de pacientes e que a principal característica da doença consiste nas manifestações acentuadamente heterogêneas de uma vasculite sistêmica, em que as lesões cutâneas purpúricas, exibindo vasculite leucocitoclástica na biopsia, constituem uma característica quase constante e predominante.

B. Virologia do vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV, na sigla em inglês) é um pequeno vírus de RNA incluído na família Flaviviridae e recentemente classificado como único membro do gênero *Hepacivirus*. O HCV é um pequeno vírus de camada dupla que consiste em um envoltório (E) lipídico com glicoproteínas (E1 e E2) codificadas pelo vírus e um nucleocapsídeo interno (cerne) contendo um genoma de RNA de filamento simples e sentido positivo de 9.500 nucleotídeos. Possui proteínas estruturais bem-definidas (cerne, E1 e E2), bem como várias proteínas não estruturais (de NS2 a NS5). As proteínas não estruturais codificam várias proteases, uma helicase específica do vírus e uma RNA polimerase dependente de RNA, responsável pela replicação do genoma. A evolução do HCV foi caracterizada pela emergência de seis genótipos principais com base na homologia da sequência e mais de 50 subtipos.

C. Epidemiologia

Até o momento, a Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 170 a 200 milhões de indivíduos no mundo apresentam infecção crônica pelo HCV. Embora a infecção pelo HCV pareça ser primariamente uma doença limitada quase exclusivamente ao fígado, foi relatada ampla variedade de manifestações de doenças extra-hepáticas associadas à infecção pelo HCV. A prevalência das doenças extra-hepáticas não é conhecida com certeza, porém foi sugerido que o HCV está envolvido em processos patológicos não hepáticos.

Duas características imunológicas do HCV podem predispor os pacientes a manifestações de doença extra-hepática. Em primeiro lugar, sabe-se que o HCV escapa da eliminação imune, resultando em infecção crônica e acúmulo de imunocomplexos circulantes. A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) associada à infecção pelo HCV pode constituir o resultado desse fenômeno. A segunda característica é que o HCV estimula a produção de fatores reumatoides monoclonais (FRm), característica que provoca crioglobulinemia tipo II, responsável pela maior parte da vasculite crioglobulinêmica sintomática. Embora essa manifestação ocorra de modo relativamente infrequente assim como todas as manifestações de doenças extra-hepáticas, trata-se de um comprometimento extra-hepático importante da infecção crônica pelo HCV, responsável por grande parte da maior morbidade e mortalidade que acompanha a doença.

A prevalência da crioglobulinemia mista aumenta de acordo com a duração da hepatite. Os pacientes com hepatite C crônica que apresentam crioglobulinemia mista têm uma duração aparente da doença quase 2 vezes mais longa que os que não exibem crioglobulinemia. Foi relatada alta prevalência de crioglobulinemia mista (35 a 90%) em pacientes com infecção pelo HCV. Todavia, a prevalência da crioglobulinemia mista não foi estimada em populações de pacientes não selecionados infectados pelo HCV.

Por conseguinte, os relatos de alta prevalência da crioglobulinemia mista podem ser influenciados por uma tendenciosidade de seleção, como, por exemplo, estudos de pacientes cirróticos com infecção pelo HCV de longa duração em centros de gastroenterologia. A crioglobulinemia sintomática franca é observada em 1% ou menos dos pacientes, estando habitualmente associada a níveis elevados de FR e crioglobulinas. Exames realizados em pacientes não selecionados com crioglobulinemia mostraram que até 90% apresentam anticorpos antiHCV. A GNMP tipo I é considerada, há muito tempo, idiopática; entretanto, uma proporção considerável de pacientes apresenta infecção concomitante crônica pelo HCV. A proporção exata de pacientes com GNMP tipo I positivos para anticorpos antiHCV não é conhecida.

A forma mais frequente de comprometimento renal na infecção pelo HCV é a GNMP, descrita principalmente nos EUA e no Japão. É difícil estimar a verdadeira prevalência da GNMP sem crioglobulinemia detectável. Esses casos podem representar uma forma subclínica de crioglobulinemia devido à incapacidade de detectar as crioglobulinas circulantes por técnicas laboratoriais convencionais ou métodos inadequados. Além disso, a produção de anticorpos IgM com atividade antiIgG pode induzir à formação de imunocomplexos sem propriedades crioprecipitáveis. Por fim, esses pacientes podem desenvolver crioglobulinemia circulante detectável somente em uma fase mais avançada na evolução da doença.

► Patogenia

A crioglobulinemia é definida pela presença, no soro, de imunoglobulinas que se precipitam em temperaturas reduzidas

(Fig. 35.4). Por conseguinte, as amostras de sangue obtidas de pacientes para a detecção de crioglobulinas devem ser conservadas e transportadas a 37°C.

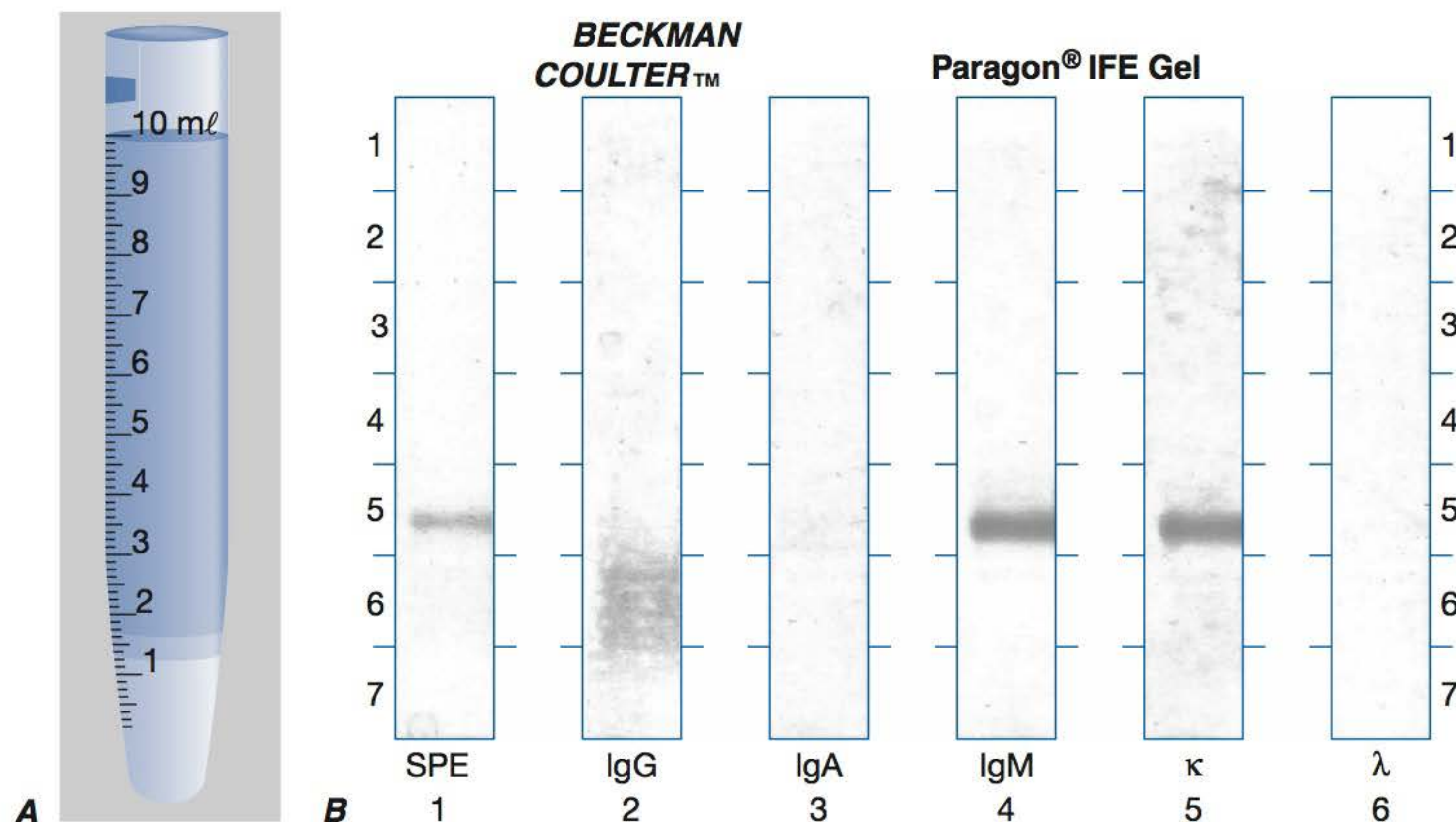
As crioglobulinas foram classificadas com base na sua composição de Ig, tendo sido identificados três tipos. O tipo I consiste em uma única Ig monoclonal sem atividade de anticorpo, que pode ser encontrada em pacientes com mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström ou gamopatia monoclonal idiopática. Os tipos II e III ou crioglobulinas mistas consistem em IgG policlonal e IgMκ monoclonal (tipo II) ou IgM policlonal (tipo III) com atividade de FR (Quadro 35.1). Quando não se detecta nenhuma associação com uma doença definida, a condição é designada como crioglobulinemia mista essencial. A observação de que até 90% dos pacientes não selecionados com crioglobulinemia apresentam anticorpos antiHCV indica que a doença não é genuinamente “essencial”, porém está mais provavelmente relacionada com a infecção pelo HCV. Por conseguinte, o termo “essencial” pode ser incorreto e não ser mais empregado para a maioria dos casos em que as crioglobulinas consistem em complexos de FR, IgG, anticorpo antiHCV e vírions HCV. A patogenia da crioglobulinemia associada à infecção pelo HCV não está bem elucidada, mas parece relacionar-se com a proliferação excessiva de células B em consequência da estimulação antigênica crônica da infecção pelo HCV.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Crioglobulinemia relacionada com o vírus da hepatite C

— A crioglobulinemia sintomática totalmente desenvolvida



▲ **Fig. 35.4** **A.** Crioprecipitados esbranquiçados que se formam em tubo de Wintrobe após permanecer em repouso a 4° C durante 72 h, seguindo-se centrifugação em 400 × g por 10 min. O criócrito é de aproximadamente 30%. **B.** Imunofixação do crioprecipitado dissolvido e lavado identificou uma IgMκ monoclonal com IgG policlonal. Por definição, trata-se de crioglobulinas tipo II. (Cortesia da Dra Janette S. Y. Kwok, Department of Pathology, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China.)

Quadro 35.1 Classificação das crioglobulinas

Tipo	Composição da imunoglobulina	Atividade de FR	Doença associada mais comum	Outras doenças associadas
I	IgG, IgA ou IgM monoclonais isoladas	Ausente	Mieloma múltiplo	Macroglobulinemia de Waldenström. Gamopatia monoclonal idiopática Leucemia linfocítica crônica
II ¹	IgG policlonal e IgM monoclonal	Presente	Infecção pelo HCV	Leucemia linfocítica crônica Doença linfoproliferativa Essencial ²
III ¹	IgG policlonal e IgM policlonal	Presente	Doença do tecido conjuntivo, particularmente AR	Doença linfoproliferativa Doença hepática crônica Essencial ²

¹Também conhecida como crioglobulinemia mista devido à presença de mais de um tipo de Ig.
²Quando não se verifica associação definida a doenças, estes casos são conhecidos como crioglobulinemias mistas essenciais.
FR, fator reumatoide; AR, artrite reumatoide; Ig, imunoglobulina; HCV, vírus da hepatite C.

ocorre de modo infrequente, consistindo os sintomas em fadiga e púrpura palpável que, histologicamente, consiste em uma vasculite leucocitoclástica (com complexos de anticorpo antiHCV e HCV no tecido lesionado). Estas lesões são habitualmente encontradas nos membros inferiores (Fig. 35.5), embora possam ocorrer em qualquer parte, e representam uma vasculite dos pequenos vasos. Uma proporção menor de pacientes apresenta febre, artrite, fenômeno de Raynaud e neuropatia. Em geral, a neuropatia periférica caracteriza-se por parestesias e graus variáveis de défices motores. A dor abdominal surge em consequência da vasculite mesentérica e pode simular um abdome agudo durante a exacerbação da doença. A hepatoesplenomegalia é devida à doença hepática crônica em decorrência do HCV. A crioglobulinemia, mais comum nas



▲ **Fig. 35.5** Lesões cutâneas purpúricas palpáveis nos membros inferiores de um paciente com crioglobulinemia. Estas lesões são características da vasculite dos pequenos vasos de qualquer etiologia, mas não são patognomônicas dos exantemas na crioglobulinemia. (Cortesia do Dr. Chi-keung Yeung, Department of Medicine, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China.)

mulheres do que nos homens, ocorre depois de um período prolongado, frequentemente de anos ou décadas, de infecção pelo HCV. Embora a tendência da evolução da doença seja sofrer exacerbações e remissões, a doença sistêmica pode, algumas vezes, ser grave ou até fulminante. Por exemplo, foi relatado o aparecimento de infiltrados pulmonares nodulares no contexto da crioglobulinemia, devido ao depósito de crioglobulinas, levando à insuficiência respiratória (Fig. 35.6), tendo sido também relatado o desenvolvimento de linfomas das células B não Hodgkin e esplênicos. Além disso, a crioglobulinemia também é descrita de modo casual em associação com adenocarcinomas hepático e gástrico em indivíduos chineses.

2. Glomerulonefrite crioglobulinêmica — A principal manifestação renal da infecção pelo HCV consiste em GNMP tipo I, habitualmente na presença de crioglobulinemia. A GNMP tipo II (p. ex., doença de depósito denso) não tem sido des-



▲ **Fig. 35.6** Infiltrados pulmonares nodulares em um paciente com crioglobulinemia. Observar também um cateter venoso jugular interno direito *in situ* para plasmáfereze e hemodiálise.

crita em associação à infecção pelo HCV. Com base em estudos conduzidos na Itália, EUA e Japão, a GNMP associada à crioglobulinemia tipo II constitui o tipo predominante de glomerulonefrite associada clinicamente à infecção pelo HCV. A prevalência da GNMP crioglobulinêmica tipo II com HCV é de aproximadamente 30%. Por outro lado, a prevalência do anticorpo antiHCV entre pacientes com GNMP é muito mais baixa na população chinesa. Em certas ocasiões, a GNMP também é observada em pacientes com hepatite C na ausência de crioglobulinemia.

A doença renal é rara em crianças, sendo a idade de início da doença na quinta ou sexta décadas de vida após infecção de longa duração, frequentemente em associação a doença hepática subclínica leve. Clinicamente, os pacientes podem apresentar outros sintomas de crioglobulinemia, como púrpura palpável e artralgias. As manifestações renais consistem em proteinúria nefrótica (20%) ou não nefrótica e hematúria microscópica. A síndrome nefrítica aguda constitui a característica de apresentação em cerca de 25% dos casos. A progressão para a uremia está associada ao sexo masculino e a idade avançada. A insuficiência renal, frequentemente leve, ocorre em cerca de 50% dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes apresentam hipertensão refratária à apresentação, que pode ser responsável por um número considerável de mortes por distúrbios cardiovasculares.

A história natural da crioglobulinemia relacionada com o HCV continua sendo pouco definida. A evolução clínica pode variar acentuadamente. A doença renal tende a exibir uma evolução indolente e não progride para a uremia apesar da persistência de anormalidades urinárias na maioria dos pacientes. Cerca de 15% dos pacientes acabam necessitando de diálise de acordo com uma série de estudos realizada na Itália.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais juntamente com a biopsia renal estabelecem um diagnóstico de GNMP associada ao HCV. A maioria dos pacientes apresenta anticorpos antiHCV, bem como RNA do HCV, no soro. Os níveis séricos de transaminases mostram-se elevados em 70% dos pacientes. As crioglobulinas são detectadas em 50 a 70% dos pacientes. A eletroforese do soro e a imuno-fixação revelam crioglobulinas mistas tipo II (Fig. 35.4B), em que o fator reumatoide monoclonal, quase invariavelmente uma IgMκ, constitui uma característica diferencial da glomerulonefrite crioglobulinêmica. A quantidade de crioglobulinas, habitualmente medida como criócitos, varia entre os pacientes, bem como de momento a momento em determinado paciente (entre 2 e 70%). É também comum a presença de cadeias leves κ na urina. O padrão do complemento sérico, que não se modifica acentuadamente com a atividade clínica, também constitui um fator discriminativo. Os componentes do complemento iniciais (C4 e C1q) e CH50 ficam muito baixos ou mesmo indetectáveis, enquanto o nível de C3 tende a permanecer normal ou apenas ligeiramente diminuído.

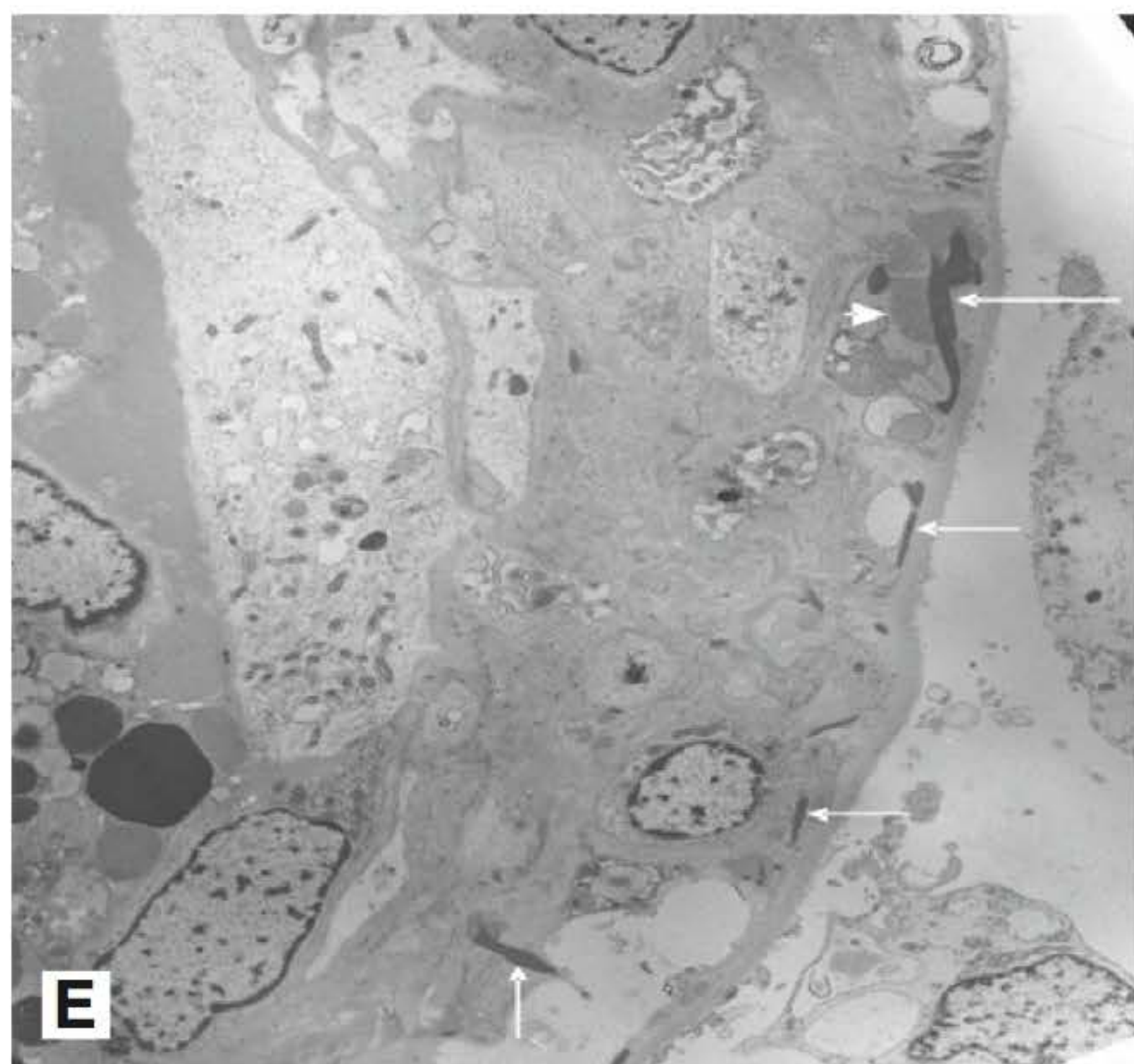
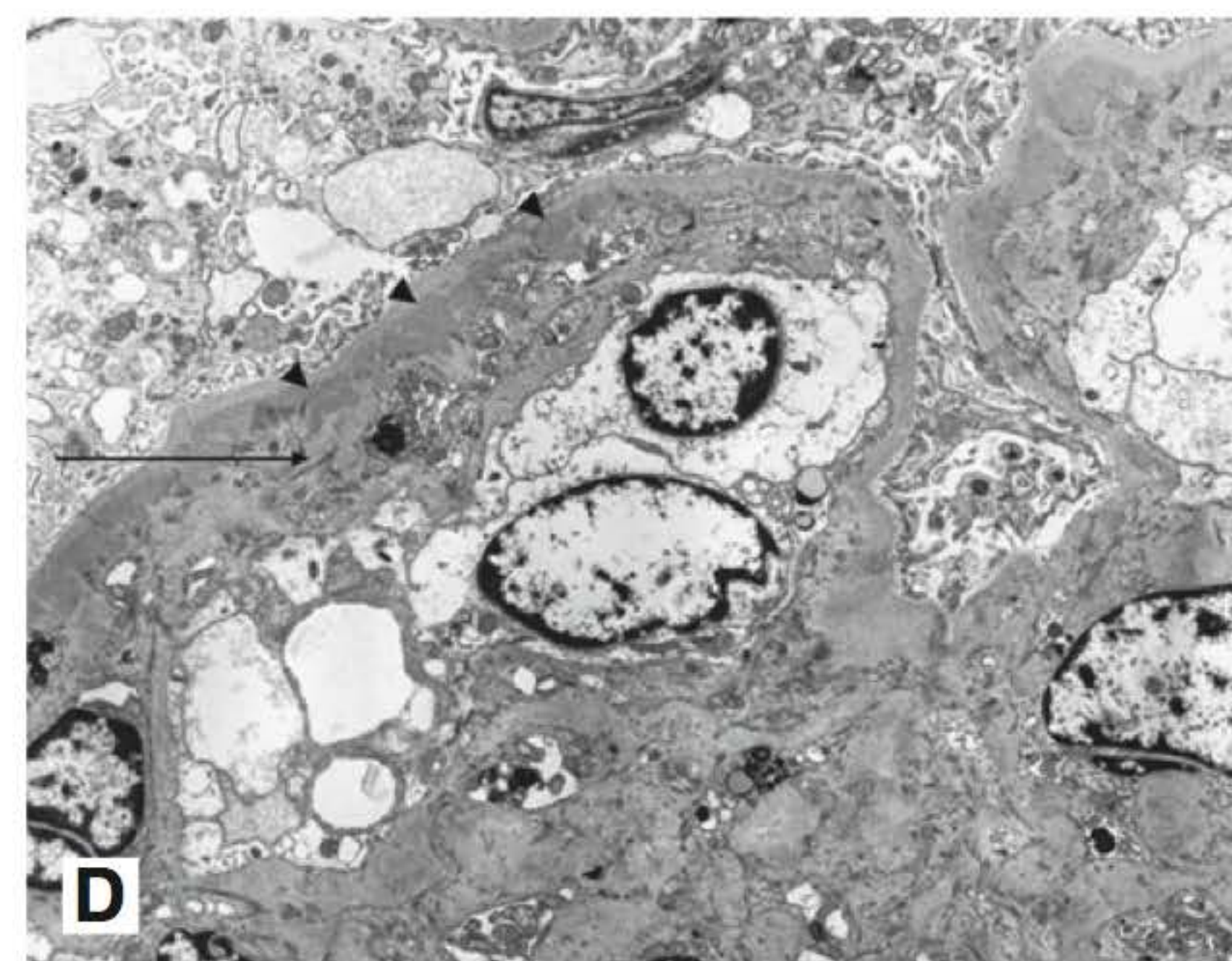
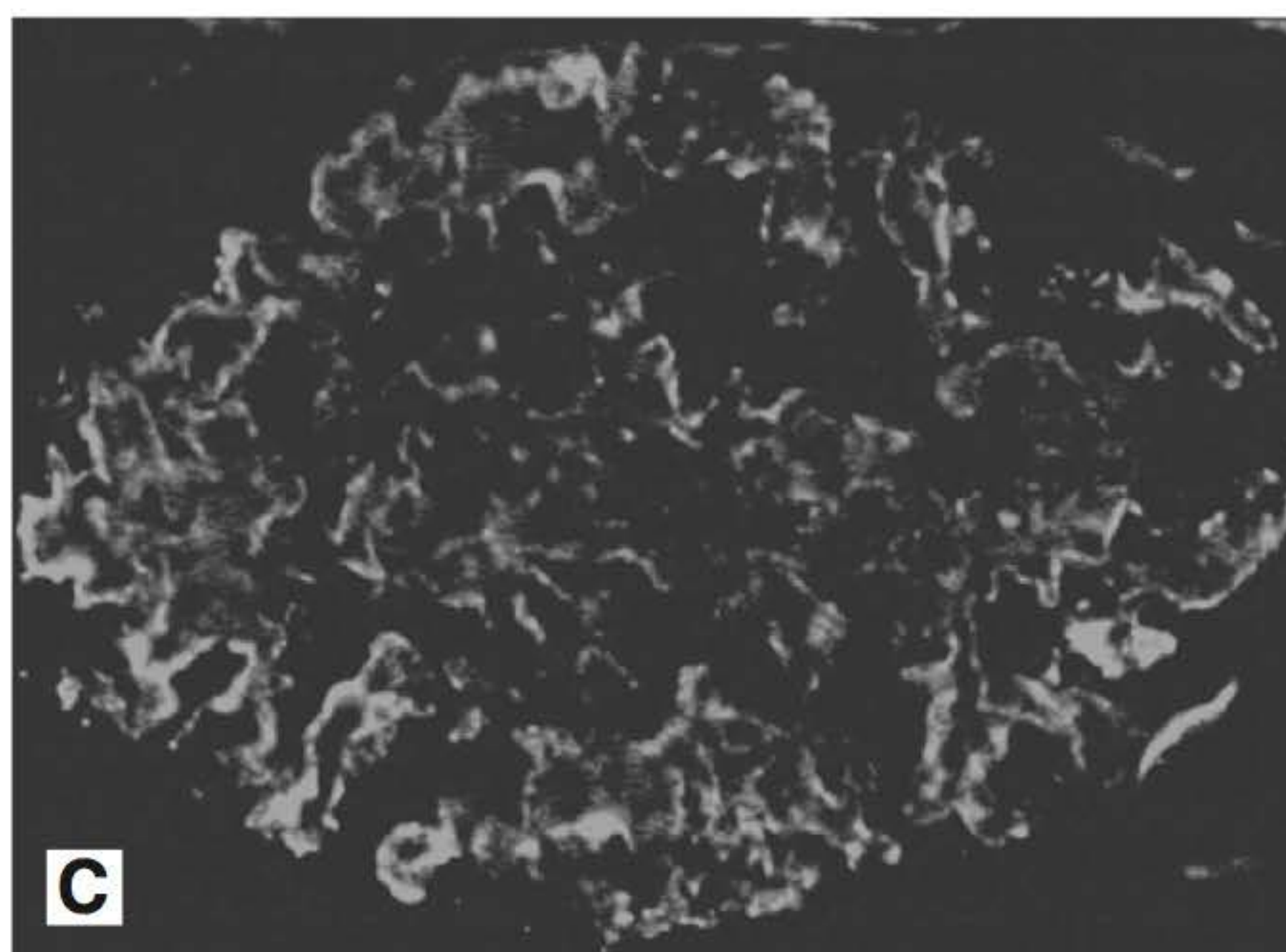
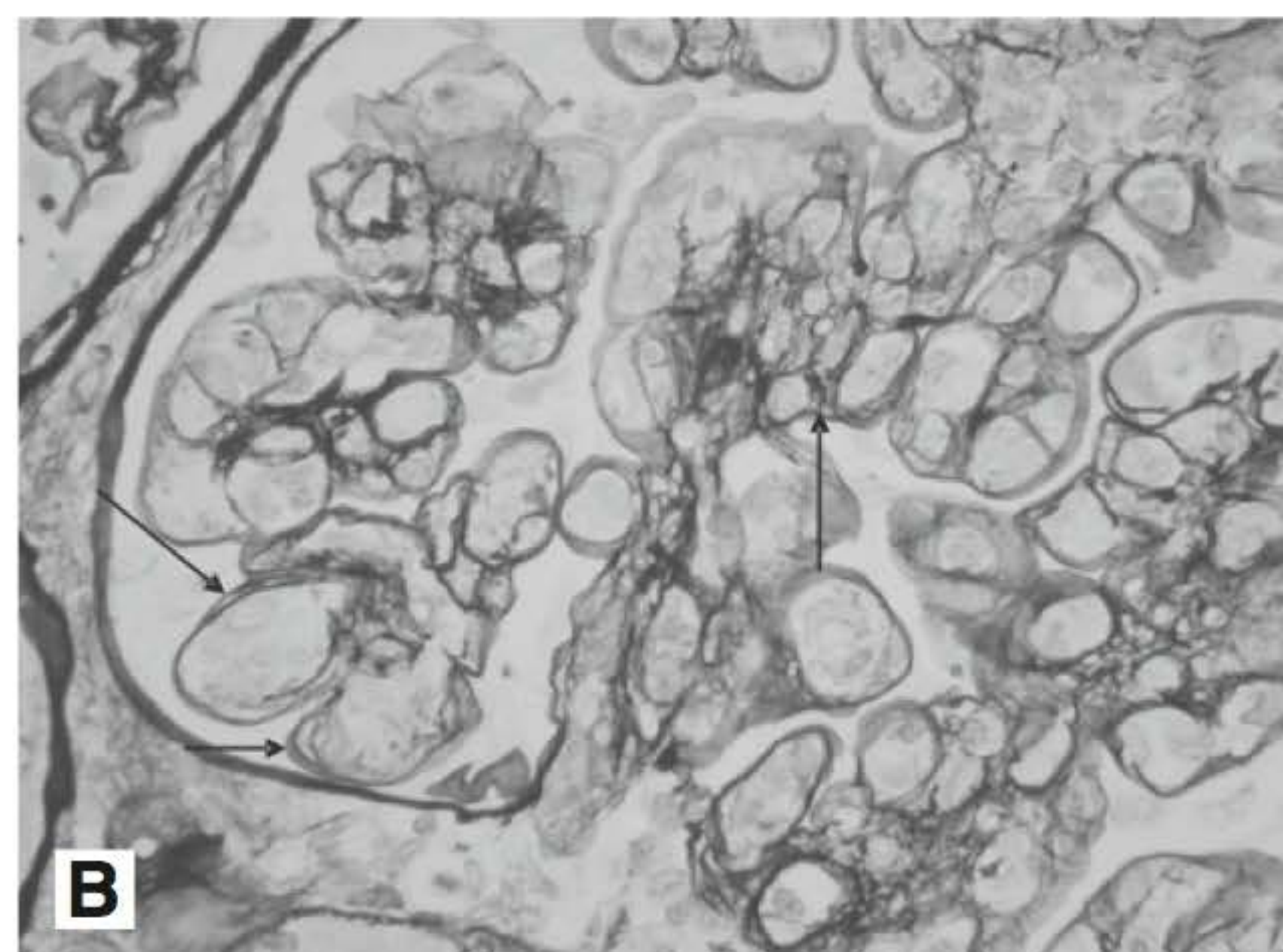
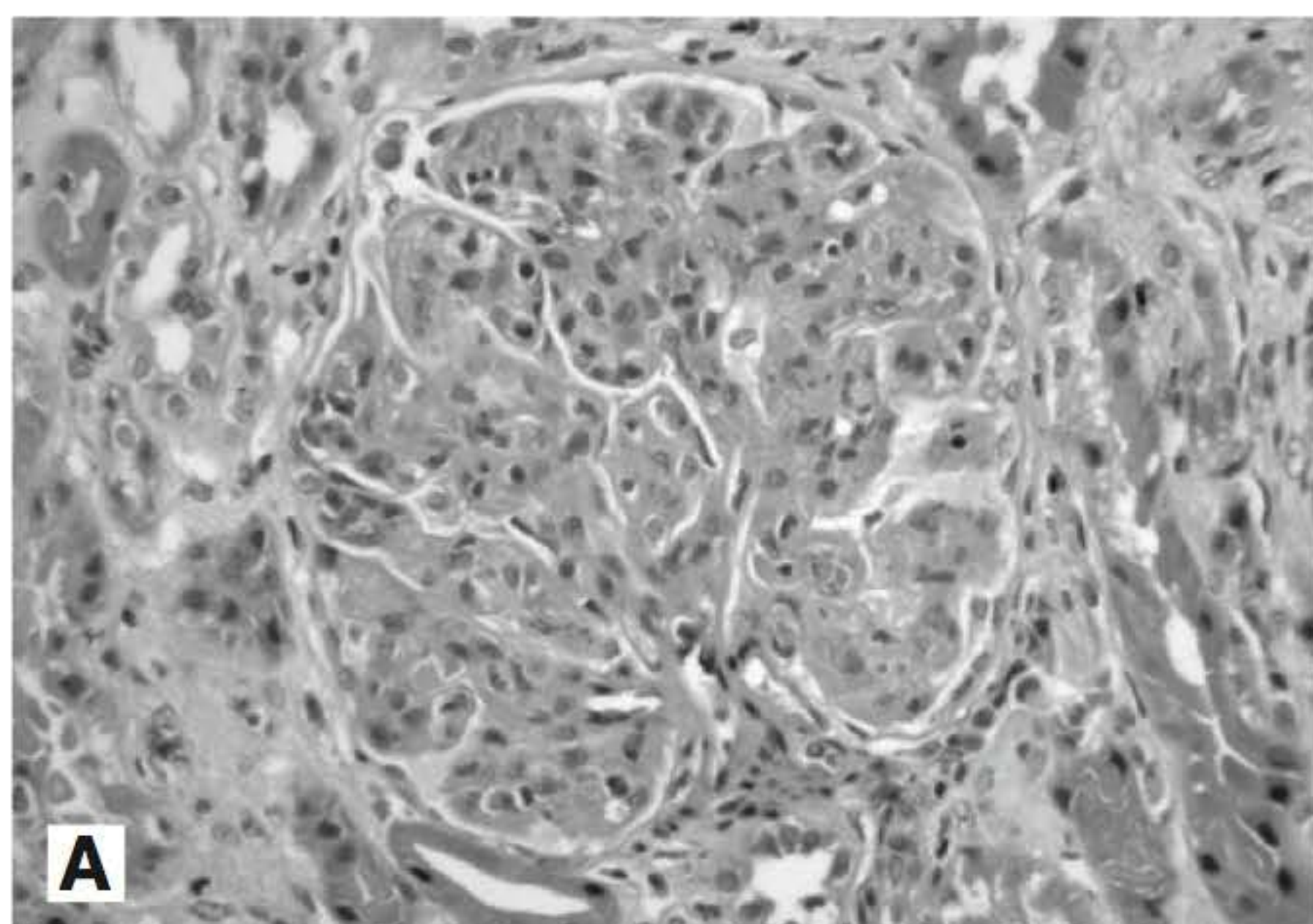
A avaliação histológica dos rins revela evidências de depósitos de imunocomplexos nos glomérulos e alterações da GNMP. Esta refere-se a um padrão de lesão glomerular caracterizado por proliferação mesangial difusa e espessamento da parede capilar, daí o sinônimo de glomerulonefrite mesangiocapilar

(Quadro 35.2). Na GNMP crioglobulinêmica, a microscopia óptica mostra um aumento no número de células mesangiais, expansão da matriz mesangial e acentuação difusa dos tufo glomerulares, conferindo aos glomérulos uma aparência lobular (Fig. 35.7A). As paredes capilares glomerulares aparecem espessadas devido à interposição da matriz mesangial entre a membrana basal glomerular (MBG) e o endotélio. A coloração da MBG com ácido periódico de Schiff ou pela prata revela um desdobramento (“duplo contorno”) ou aspecto em “trilho de bonde” devido à inserção da matriz mesangial (Fig. 35.7B). A imunofluorescência revela depósitos granulosos de C3 e IgG no mesângio, bem como nas alças capilares periféricas (Fig. 35.7C). Pode-se observar um aspecto morfológico semelhante na endocardite infecciosa e em *shunts* ventriculoatriais infectados (nefrite por *shunt*). Além disso, os capilares

Quadro 35.2 Comparação entre a glomerulonefrite (GN) relacionada com a infecção crônica pelo vírus da hepatite B e a provocada pelo vírus da hepatite C

	GN membranosa/ mesangiocapilar pelo HBV	GN mesangiocapilar pelo HCV
Via de infecção	Vertical ou horizontal em crianças, intravenosa ou sexual em adultos	Intravenosa
Ocorrência	Crianças e adultos	Adultos (quinta e sexta décadas)
Sexo masculino:feminino	3:1	2:3
História de doença hepática	Ausente em áreas endêmicas	Sim
Função hepática normal	Ocasional	Sim
Apresentação renal	Síndrome nefrótica/ proteinúria	Hematúria microscópica/ proteinúria, síndrome nefrótica < 20%
Hipertensão	25 a 40%	80%
Insuficiência renal	Ocasional, 29% em 5 anos	15% em 10 anos
Probabilidade de sobrevida de 10 anos sem diálise	75 a 90%	49% principalmente devido a complicações extrarrenais
Complicações extrarrenais	Incomuns	40% — AVE, neoplasia maligna hematológica, infecção e insuficiência hepática

HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; GN, glomerulonefropatia; AVE, acidente vascular encefálico.



▲ **Fig. 35.7** Patologia da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I associada à crioglobulinemia. **A.** O glomérulo exibe um aumento difuso na celularidade mesangial e na matriz com acentuação da lobulação da arquitetura dos tufo, obliteração do lúmen capilar e infiltrado de leucócitos (ampliado 200 vezes, H&E). **B.** A coloração pelo ácido periódico de Schiff e pela metenamina de prata revela duplos contornos proeminentes ou aparência em trilhos de ferrovia (setas) da membrana basal glomerular (ampliado 400 vezes). **C.** A imunofluorescência revela depósitos granulares de C3 (mostrados aqui) e IgG no mesângio, bem como nas alças capilares periféricas (ampliado 200 vezes). **D.** A microscopia eletrônica mostra um aumento acentuado da celularidade glomerular e dos depósitos subendoteliais (pontas de seta), indicando o depósito de crioglobulinas. A membrana basal glomerular espessada também incorpora processos celulares (seta), indicando uma interposição mesangial (ampliado 10.500 vezes). **E.** São observados vários tactoides, os quais são depósitos altamente elétron-densos (setas) que mais provavelmente consistem em imunocomplexos cristalinos por serem circundados por material não estruturado e menos elétron-denso (ponta de seta) (ampliado 7.800 vezes). (Cortesia do Dr. Kwokwah Chan, Department of Pathology, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China.)

glomerulares podem exibir infiltrados pronunciados de células inflamatórias com células mononucleares e leucócitos polimorfonucleares (Fig. 35.7A), uma característica que distingue a GNMP crioglobulinêmica da não crioglobulinêmica. Além disso, podem-se verificar acúmulos globulares intracapilares de material eosinofílico que representam imunocomplexos ou crioglobulinas precipitados. Antígenos virais do HCV foram detectados em estruturas glomerulares utilizando uma técnica de anticorpo monoclonal imunoistoquímica direta em três estágios, porém esse achado não foi confirmado por estudos subsequentes. A microscopia eletrônica revela depósitos subendoteliais (Fig. 35.7D) que podem exibir um padrão, tamanho e distribuição dos tactóides (Fig. 35.7E), sugerindo o depósito de crioglobulinas. Esses depósitos tendem a ter 15 a 30 μm de tamanho, o que os diferencia dos depósitos fibrilares menores (12 a 25 μm). A presença de glomerulonefrite imunotactóide em uma doença viral confirma a associação da glomerulonefrite imunotactóide a um distúrbio sistêmico, enquanto a glomerulonefrite fibrilar é, com mais frequência, um distúrbio “primário”. A fibrilogênese pode ser favorecida por paraproteínas circulantes que interagem com proteínas da matriz no glomérulo, como a fibronectina. O modelo animal de glomerulonefrite membranoproliferativa derivado da indução de crioglobulinemia mista sugere fortemente um papel patogênico para as crioglobulinas e não um papel etiológico direto para a infecção pelo HCV. Entretanto, e mais uma vez em modelos animais, é interessante verificar que tanto o fator reumatoide quanto as propriedades crioglobulinêmicas podem ser necessários para o desenvolvimento da vasculite cutânea; contudo, a atividade da crioglobulina por si só é suficiente para induzir a lesões glomerulares.

Outras formas de lesão glomerular têm sido associadas à infecção pelo HCV em relatos de casos e pequenas séries individuais, tais como glomerulonefrite membranosa, nefropatia pela IgA, glomerulosclerose focal e segmentar, glomerulonefrite fibrilar, glomerulopatia imunotactóide, glomerulonefrite rapidamente progressiva, glomerulonefrite proliferativa exsudativa e nefrite do lúpus. A nefropatia membranosa em portadores de HCV caracteriza-se pela ausência de crioglobulinas e predominância em indivíduos do sexo masculino.

► Tratamento

Em geral, a terapia pode ser direcionada em dois níveis: (1) remoção das crioglobulinas por plasmaférese e (2) inibição de sua síntese através da atenuação das respostas imunes (com o uso de corticosteroides ou agentes citotóxicos) ou supressão da replicação viral (com o uso de interferona e ribavirina).

Antes que fosse desvendada a associação entre o HCV e a GNMP crioglobulinêmica, os corticosteroides e a ciclofosfamida eram a base do tratamento. A metilprednisolona em pulsos de altas doses (1 g/dia por 3 dias consecutivos), seguida de esteroides orais, era usada para controlar a doença sistêmica. A plasmaférese pode ser realizada para remover as crioglobulinas circulantes, evitando, dessa maneira, o seu depósito nos glomérulos e nas paredes dos vasos sanguíneos. A ciclofosfamida melhora a lesão vasculítica e inibe a produção de fatores reumatoides monoclonais pelos linfócitos B.

Nossa compreensão atual da associação entre a crioglobulinemia mista e a infecção pelo HCV levou a uma abordagem mais racional do tratamento desse distúrbio. Estudos clínicos controlados mostraram que a terapia antiviral com interferona α está associada a melhora nos sintomas sistêmicos da doença por imunocomplexos. Entretanto, ocorre recidiva após o tratamento em uma grande proporção de pacientes, particularmente quando se administra a monoterapia com interferona por um curto espaço de tempo. A terapia de combinação com interferona $\alpha 2b$ e ribavirina representou um importante marco no tratamento das hepatites C crônica e aguda após transplante renal. Essa terapia com coquetel também produziu resultados favoráveis na crioglobulinemia mista, embora ainda ocorram casos sem resposta e recidivas após a melhora inicial. Em alguns casos em que a erradicação sustentada do vírus não obteve sucesso, a terapia de manutenção a longo prazo com interferona produziu a melhora da doença. A introdução das formas pegiladas de interferona (peginterferona), em 2000, representou outro avanço no tratamento da hepatite C crônica. A pegilação refere-se à ligação covalente de uma grande molécula inerte de polietilenoglicol (PEG) a uma proteína, produzindo uma molécula que mantém a sua atividade biológica, mas possui absorção e depuração tardias, possibilitando a sua administração semanalmente em lugar de diariamente ou 3 vezes por semana. A depuração tardia também resultou em efeitos antivirais maiores, mais potentes e de maior duração. Os dados recentes sobre a terapia de combinação com peginterferona e ribavirina no tratamento da infecção pelo HCV são animadores. Além disso, foi reconhecida a maior taxa de fracasso do tratamento dos portadores de HCV com genótipo 1.

Apesar dos relatos de que a terapia antiviral pode, em certas ocasiões, estar associada ao agravamento da doença renal ou resposta variável, existem cada vez mais estudos observacionais sugerindo a eficácia da terapia de combinação com peginterferona e ribavirina no tratamento da glomerulonefrite membranoproliferativa crioglobulinêmica associada ao HCV. Uma desvantagem terapêutica reside no efeito hemolítico que complica a terapia com ribavirina, particularmente em pacientes com comprometimento renal funcional. Contudo, essa dificuldade terapêutica foi superada ajustando a dose de acordo com a taxa de filtração glomerular, em lugar de ajustá-la apenas com base no peso corporal, e administrando eritropoietina recombinante para o tratamento da anemia. Mas é necessário acompanhar os níveis séricos de ribavirina quando se utiliza esta abordagem. A biopsia renal após o tratamento mostrou melhora histológica em dois dos três pacientes que receberam terapia de combinação durante 12 meses. Em outro estudo no qual foram documentados os genótipos virais, o genótipo 1 foi novamente associado a menor taxa de resposta virológica sustentada mesmo com o uso da terapia combinada com interferona α e ribavirina. Nas exacerbações agudas graves de crioglobulinemia com glomerulonefrite ou vasculite, uma abordagem apropriada consiste na inclusão de corticosteroides e ciclofosfamida, quando necessário, para controlar os sintomas crioglobulinêmicos graves, além da terapia antiviral de combinação. Nos casos mais graves, a plasmaférese (trocas de 3 l de plasma 3 ou 4 vezes/semana durante 2 a 3 semanas) pode ser útil. Para os casos refratários, foi relatada a eficácia

do anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 de superfície das células B (rituximabe), com perfil favorável de efeitos colaterais.

Au WY *et al.*: Life-threatening cryoglobulinemia in HCV-negative-Southern Chinese and a novel association with structural aortic abnormalities. *Ann Hematol* 2005;84:95.

Hadziyannis SJ *et al.*: Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346.

Roccatello D *et al.*: Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3054.

Uchiyama-Tanaka Y *et al.*: Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection: case report and literature review. *Clin Nephrol* 2004;61:144

DOENÇAS RENAIS ASSOCIADAS AO VÍRUS DA HEPATITE B



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A nefropatia membranosa constitui a associação mais frequente.
- ▶ Presença, na circulação, do vírus da hepatite B (HBV) ou do seu DNA.
- ▶ Presença de antígeno(s) específico(s) do HBV ou do genoma viral no glomérulo.
- ▶ Os níveis séricos de C3 e C4 podem ficar baixos em 20 a 50% dos casos.

▶ Considerações gerais

A. Perspectiva histórica

Depois da descoberta do antígeno Austrália, em 1965, como marco referencial, recebendo subsequentemente a designação de antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), foi descrita a ocorrência, em 1971, da nefropatia membranosa (NM) devido ao depósito glomerular de imunocomplexos contendo o antígeno Austrália em um homem de 53 anos. Desde então, vários tipos histológicos diferentes de lesão glomerular foram descritos em associação ao estado de portador do HBV; contudo, o mais notável continua sendo o da NM.

B. Virologia do vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV, na sigla em inglês) é um vírus de DNA de filamento duplo, hepatotrópico, que pertence à família Hepadnaviridae; possui um vírion de envoltório duplo de 42 a 47 nm de diâmetro, um cerne de 27 nm, um excesso de esferas incompletas de 22 nm e um DNA circular cujo comprimento varia entre 3.000 e 3.300 pares de bases. O genoma de DNA con-

tém apenas quatro genes que codificam as proteínas virais. Estes genes são o gene de superfície (S), que codifica as três formas de HBsAg; o gene pré-cerne/cerne (PC/C), que codifica a proteína do cerne, bem como o antígeno e da hepatite B (HBeAg); o gene X, que codifica a proteína X; e o gene da polimerase (P), que codifica a DNA polimerase viral. O HBV em si não é citopático; a hepatite desenvolve-se em decorrência da reação imune do hospedeiro contra os hepatócitos infectados. O HBV emprega uma estratégia de replicação estreitamente relacionada com a dos retrovírus, em que a transcrição do RNA em DNA constitui uma etapa fundamental. Diferente dos retrovírus, o DNA do HBV não se integra ao DNA da célula hospedeira durante a replicação. Após a ligação da partícula do HBV a um hepatócito e a sua entrada na célula, o DNA do HBV penetra no núcleo da célula, onde é convertido em DNA covalentemente fechado circular (cccDNA), altamente estável e que atua como modelo intermediário para a transcrição de cópias de RNA. Esse mRNA pré-genômico é transportado até o citoplasma, exercendo a dupla função de atuar como modelo para a síntese de novo DNA do HBV e transportar a informação genética para dirigir a síntese das proteínas virais.

C. Epidemiologia

Estima-se em 350 a 400 milhões o número de indivíduos atualmente infectados pelo HBV no mundo. A prevalência relatada da nefropatia associada ao HBV, particularmente a NM, exibe um estreito paralelismo com os padrões geográficos de prevalência do HBV. A infecção pelo HBV ocorre em todo o mundo, sendo endêmica nos países em desenvolvimento, como os da África, Europa Oriental, Oriente Médio, Ásia Central, China, Sudeste Asiático, além das ilhas do Pacífico e bacia amazônica da América do Sul (com taxas de prevalência de até 10% ou mais).

Nas áreas endêmicas, a transmissão é habitualmente vertical, da mãe infectada para o filho. A transmissão horizontal ocorre por contato direto com o sangue (como nas transfusões sanguíneas) ou com as mucosas (como nos contatos sexuais), ou por via percutânea através do contato com sangue ou líquidos corporais (como no uso de drogas ilícitas intravenosas e práticas de compartilhamento de agulhas).

▶ Patogenia

A única maneira definitiva de provar que determinada glomerulopatia está etiológicamente associada à infecção pelo HBV consiste em preencher os seguintes critérios:

1. Presença de antígeno ou do DNA do HBV circulante e do(s) antígeno(s) específico(s) do HBV ou do genoma viral no glomérulo, ou de partículas virais identificadas ao exame ultra-estrutural.
2. Ausência de outras causas de doença renal.
3. Regressão da lesão patológica com a erradicação do vírus.
4. Reprodutibilidade da patologia em modelos de animais infectados pelo vírus.

As observações sobre a infecção crônica pelo vírus da hepatite em marmotas revelaram três tipos de glomerulonefrite: a nefropatia membranosa com depósitos de HBcAg, a glomerulonefrite proliferativa mesangial com depósitos mesangiais de HBsAg e a glomerulonefrite proliferativa membranosa e mesangial mista com depósitos capilares de HBcAg e depósitos mesangiais de HBsAg. O modelo animal natural da hepatite em marmotas revela achados patológicos semelhantes aos encontrados em seres humanos. A nefropatia membranosa associada ao HBV é particularmente frequente em crianças do sexo masculino. As formas proliferativas mesangiais com depósitos de IgA parecem ser mais comuns em adultos. Na marmota, o padrão membranoso da lesão aparece mais frequentemente em animais jovens, enquanto o padrão proliferativo mesangial de lesão tende a ocorrer em animais mais velhos. Todavia, nos seres humanos, é difícil excluir a probabilidade de ocorrência de dois distúrbios comuns (p. ex., HBV e nefropatia pela IgA) na população de idade mais avançada como causa desta associação em uma área endêmica. A razão macho/fêmea de marmotas acometidas foi significativamente maior que a da população de animais portadores crônicos. Uma importante diferença é que o sistema do HBeAg não foi caracterizado nas marmotas. Na prática clínica, a regressão da patologia com a erradicação do vírus não é facilmente demonstrável devido a preocupações éticas envolvendo a repetição de biopsias renais em seres humanos após a ocorrência de remissão clínica. Por conseguinte, o diagnóstico de doença renal associada ao HBV na prática baseia-se fundamentalmente na demonstração de antígeno(s) específico(s) do HBV nos glomérulos.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os pacientes pediátricos e adultos tendem a apresentar manifestações clínicas ligeiramente diferentes da NM relacionada com o HBV. Nas crianças, observa-se um forte predomínio do sexo masculino, e a apresentação mais frequente consiste em síndrome nefrótica juntamente com hematúria microscópica e normalidade ou comprometimento leve da função renal. Com frequência, os portadores pediátricos crônicos de HBV não exibem doença hepática franca, e os níveis de transaminases mantêm-se habitualmente normais. Nos adultos, a proteinúria e a síndrome nefrótica constituem as manifestações mais comuns, sendo o predomínio no sexo masculino menos evidente do que o observado em crianças. Além disso, os adultos tendem mais a apresentar hipertensão, disfunção renal e evidências clínicas de doença hepática do que as crianças.

Nas crianças, o prognóstico da NM associada ao HBV é favorável, sendo relatadas função renal estável e altas taxas de remissão espontânea em diversas áreas de alta prevalência, como Hong Kong, África do Sul e Turquia. Por outro lado, os adultos com NM associada ao HBV desenvolvem doença progressiva. Em Hong Kong, até 29% dos pacientes apresentaram insuficiência renal progressiva, e outros 10% desenvolveram DRT no decorrer de 5 anos. O prognóstico é ainda mais grave em pacientes com proteinúria na faixa nefrótica e hepatite manifesta à

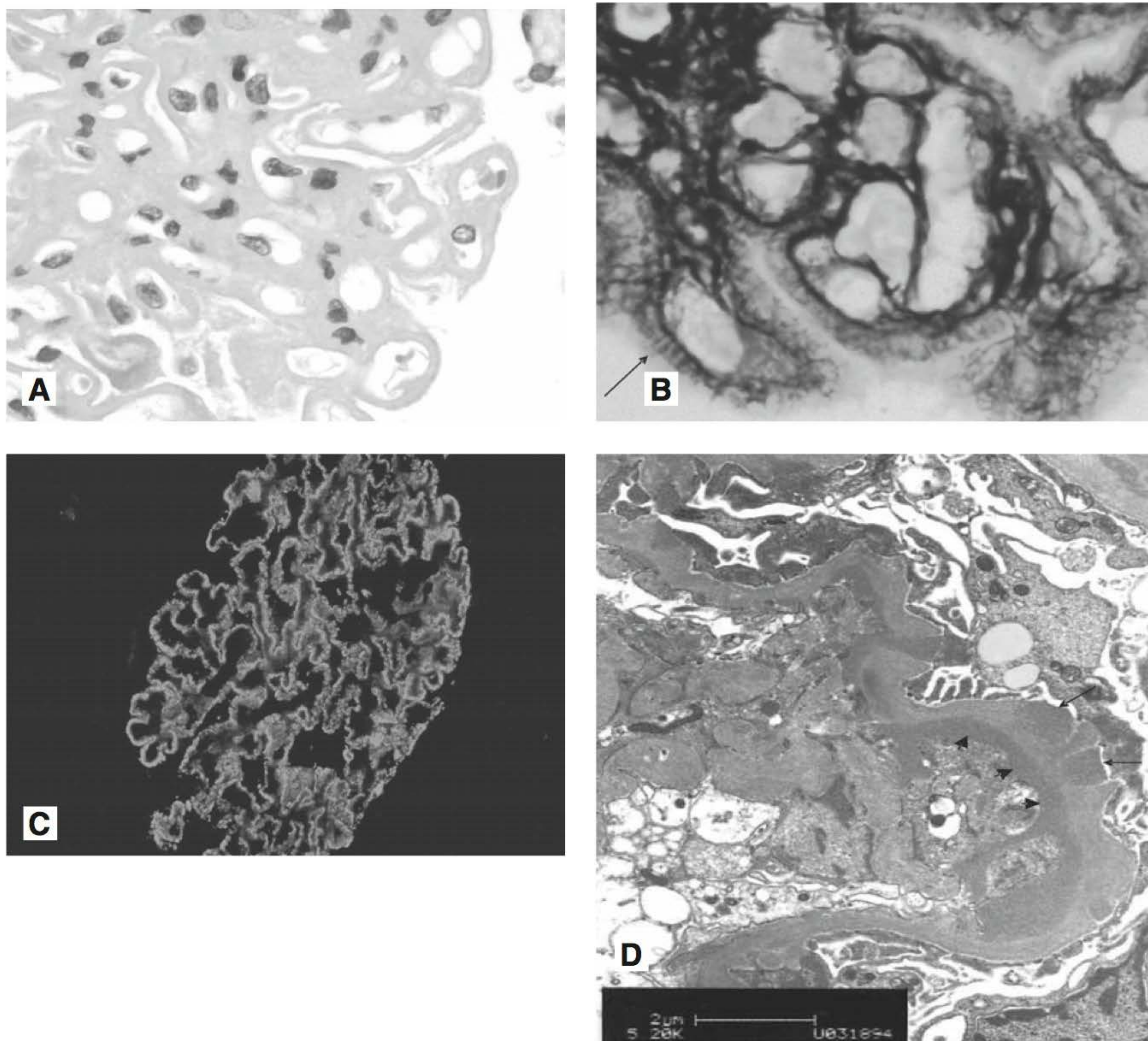
apresentação, e mais de 50% dos pacientes necessitam de terapia renal substitutiva no decorrer de 3 anos.

B. Achados laboratoriais

Os exames laboratoriais a serem realizados para fins diagnósticos, bem como para avaliar a resposta ao tratamento consistem em bioquímica hepática convencional (níveis séricos de alanina-aminotransferase, γ -glutamilttransferase e bilirrubina) e sorologia para o HBV (HBeAg, HBsAg, anticorpos antiHBe e antiHBc). Verifica-se a presença do HBeAg em 80% dos pacientes, que também podem apresentar títulos elevados de antiHBc. Os indivíduos com hepatite bioquímica devem igualmente ser testados quanto aos níveis circulantes de DNA do HBV e submetidos à biopsia hepática. Além disso, a determinação da α -fetoproteína pode constituir um exame auxiliar importante. Os níveis séricos de C3 e C4 podem se mostrar baixos em 20 a 50% dos pacientes.

Os achados à microscopia óptica assemelham-se aos da NM idiopática, com algumas características diversas. A lesão glomerular típica consiste em espessamento difuso das paredes dos capilares glomerulares, formando “membranas espessas” (Fig. 35.8A). Atualmente, já está estabelecido que esta alteração é causada por imunocomplexos que se acumulam na localização subepitelial, sobre a face externa da MBG, que assume morfologia “membranosa” de maneira gradual. Outros achados pertinentes de microscopia óptica refletem-se nas alterações estruturais reativas da MBG induzidas pelos imunocomplexos. Por conseguinte, os corantes especiais que ressaltam a MBG são úteis, como a metenamina de prata e o ácido periódico de Schiff (PASM ou coloração pela prata) ou tricrômico de Masson (Fig. 35.8B). A alteração mais precoce na coloração pela prata consiste em um aspecto mosqueado, melhor observado em cortes tangenciais e que representa indentações discretas da MBG pelos imunocomplexos que aderem à sua superfície. A alteração mais específica da MBG é a denominada formação de “espículas” (Fig. 35.8C), projeções de material da MBG entre os imunocomplexos que conferem à MBG uma aparência em dente de serra. Esse padrão é patognomônico da glomerulonefropatia membranosa totalmente desenvolvida. A progressão da doença resulta em espessamento difuso da MBG. Os principais constituintes dos imunocomplexos consistem em IgG juntamente com C3. Além disso, podem-se verificar a IgM, IgA e C1q. Os achados ultraestruturais consistem em depósitos subepiteliais e depósitos subendoteliais ocasionais. A presença de depósitos subendoteliais, algumas vezes designados como alterações da glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III, favorecem o diagnóstico de um caso secundário de NM, como NM associada ao HBV, em lugar de um caso idiopático. A presença de proliferação mesangial na microscopia óptica é valiosa para diferenciar essa forma de NM secundária da NM idiopática.

Além da NM, outras patologias renais também foram associadas à infecção pelo HBV, como a GNMP com ou sem crioglobulinemia, a glomerulonefrite proliferativa mesangial e a nefropatia pela IgA. A poliarterite nodosa também foi relatada em alguns pacientes com HBV, podendo responder



▲ **Fig. 35.8** Patologia da nefropatia membranosa (NM) associada ao vírus da hepatite B (HBV, na sigla em inglês). **A.** Na microscopia óptica, a lesão glomerular característica consiste em espessamento difuso das paredes capilares glomerulares, formando “membranas” espessas (H&E, ampliado 200 vezes). **B.** A coloração pelo ácido periódico de Schiff e pela metenamina de prata resalta a formação de “espículas” epimembranas características (setas), que são projeções de material da membrana basal glomerular (MBG) entre imunocomplexos, conferindo à MBG uma aparência em dente de serra (ampliado 400 vezes). **C.** A imunofluorescência revela depósitos granulares de IgG (mostrados aqui) juntamente com C3. Podem-se verificar a IgM, IgA e C1q. **D.** Os achados ultraestruturais consistem em depósitos tanto subepiteliais (setas) quanto subendoteliais ocasionais (pontas de seta). Depósitos subendoteliais, algumas vezes designados alterações da glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) (um amálgama das patologias membranosa e GNMP tipo I), favorecem o diagnóstico de um caso secundário de NM, como o relacionado com o HBV, em vez de um caso idiopático. (Cortesia dos Drs. Yun-hoi Lui e Chung-ying Leung, Department of Pathology, United Christian Hospital, Hong Kong, China.)

aos corticosteroides e à terapia com interferona α . Em certas ocasiões, pode-se observar uma superposição dessas formas patológicas, resultando em duplas glomerulopatias. Por exemplo, foi relatada a coexistência de NM e NIgA em um portador de HBV.

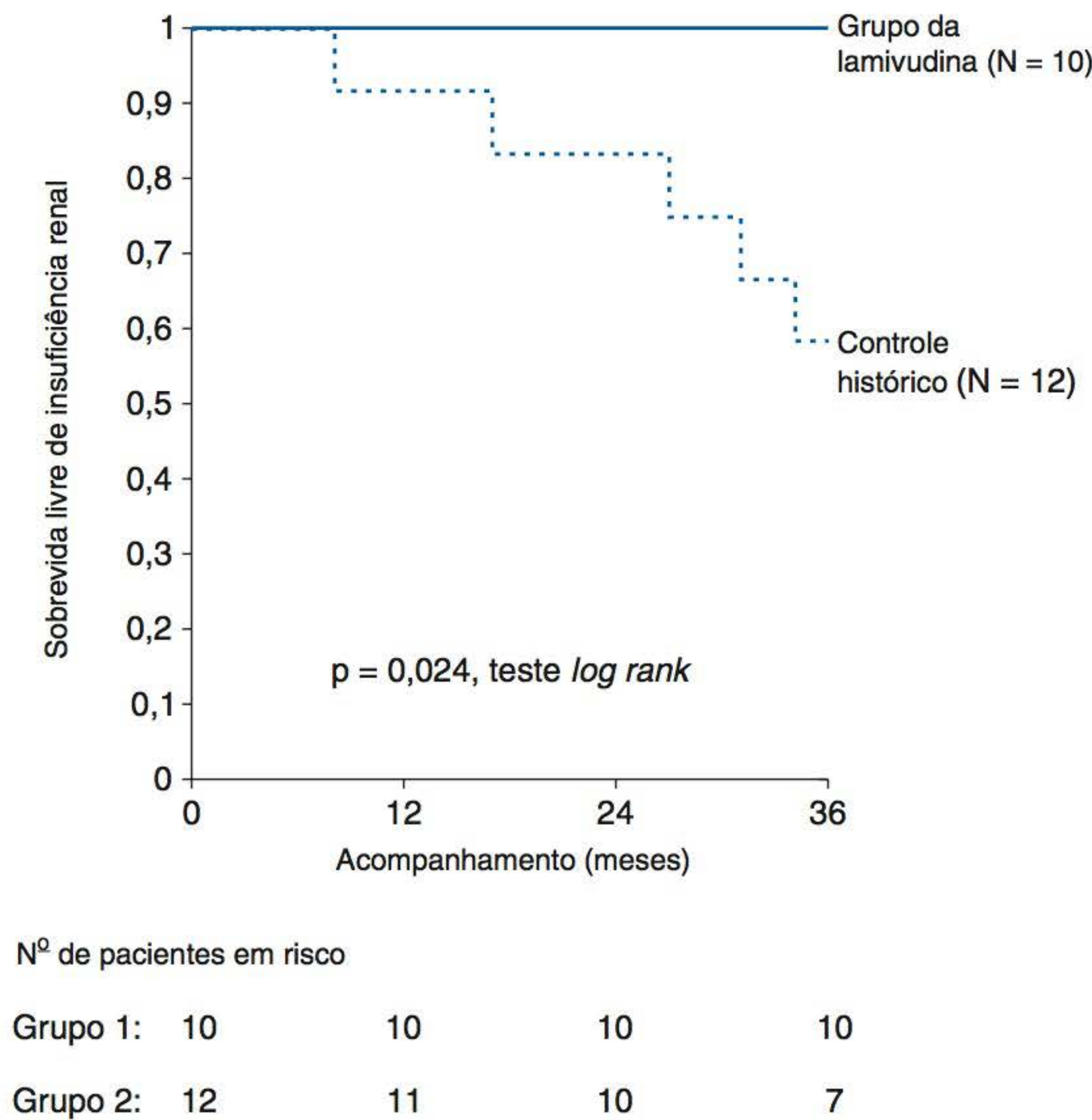
Qualquer que seja o achado patológico, é importante localizar os antígenos específicos do HBV na biopsia. Para documentar uma associação etiológica entre o HBV e o NM ou outras formas de lesão glomerular, é indispensável a demonstração de antígenos específicos do HBV por imunofluorescência. Os três antígenos principais são o HBsAg, o HBeAg e o antígeno do cerne da hepatite B (HBcAg). Os anticorpos monoclonais reconhecem um único epítopo antigênico, sendo geralmente menos sensíveis do que os anticorpos policlonais que se ligam a mais de um epítopo. As preparações de antiHBc policlonais comerciais exibem reação cruzada com o antiHBc e o antiHBe, visto que o HBeAg constitui um componente integral do HBcAg. O HBsAg localiza-se no mesângio, enquanto o HBeAg é encontrado na alça capilar. Além disso, o DNA e o mRNA do HBV foram detectados no glomérulo e epitélios tubulares pela reação em cadeia da polimerase e hibridização *in situ* com sondas de RNA do HBV específicas.

▶ Tratamento

Diferente da sua manifestação em crianças, na qual se verifica elevada taxa de remissão espontânea, os adultos com NM associada ao HBV desenvolvem doença progressiva. Várias estratégias foram tentadas, embora ainda não se tenha encontrado um agente ideal. O tratamento para a doença renal associada ao HBV deve idealmente alcançar os seguintes objetivos:

- 1. Melhora da síndrome nefrótica e de suas complicações, como hiperlipidemia, edema, infecção e trombose venosa.
- 2. Preservação da função renal.
- 3. Normalização da função hepática e prevenção das complicações hepáticas do HBV.
- 4. Erradicação permanente do HBV.

Tendo em vista a natureza dos imunocomplexos da doença, a terapia imunossupressora, semelhante à aplicada para a forma idiopática da doença, esteve na moda. Embora se tenha relatado que os corticosteroides produzem alívio sintomático em casos isolados, o ponto de vista atual é o de que os esteroides e os agentes citotóxicos podem causar exacerbações hepáticas deletérias



▲ Fig. 35.9 Sobrevida renal em 10 pacientes que receberam tratamento com lamivudina para a nefropatia membranosa associada ao vírus da hepatite B (linha sólida) versus 12 pacientes em condições equiparáveis da era da pré-lamivudina (linha tracejada).

ou mesmo fatais por aumentar a replicação viral com a suspensão do tratamento.

Outra abordagem é o tratamento com um agente antiviral. A interferona α é uma citocina de ocorrência natural, produzida pelos linfócitos B, linfócitos nulos e macrófagos, e que exerce efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Apesar de sua utilidade ter sido relatada em crianças, a interferona α produz resultados mistos em adultos com NM associada ao HBV.

A introdução da lamivudina, um análogo nucleosídeo, revolucionou o tratamento da infecção crônica pelo HBV. A lamivudina, o enantiômero (–) da 3'-tiacitidina, inibe a síntese do DNA ao interromper a cadeia de DNA pró-viral nascente através de sua interferência na atividade da transcriptase reversa do HBV. Nas crianças e em adultos com NM associada ao HBV, foi relatado, de modo informal, que a lamivudina induz à remissão da síndrome nefrótica e supressão da replicação viral. Em nossa análise de 10 pacientes adultos nefróticos com NM associada ao HBV que receberam tratamento com lamivudina *versus* 12 controles históricos equiparáveis na era da pré-lamivudina, o tratamento com lamivudina melhorou significativamente a proteinúria, os níveis de ALT e o desfecho renal no decorrer de um período de 3 anos (Fig. 35.9). Contudo, são necessários estudos randomizados em uma coorte maior de pacientes. Uma limitação potencial do tratamento prolongado com lamivudina consiste na emergência de cepas resistentes ao fármaco devido à indução e seleção de variantes do HBV com mutações no modelo YMDD da DNA polimerase. Um agente que poderia ser considerado nos casos de resistência à lamivudina é o adefovir dipivoxila, um análogo nucleotídico acíclico efetivo contra mutantes do HBV resistentes à lamivudina, bem como contra o HBV do tipo selvagem. Todavia,

esse agente é potencialmente nefrotóxico, e não se dispõe de dados clínicos sobre a sua eficácia na NM associada ao HBV que não responde ao tratamento com lamivudina. Existem dados sugerindo que a dose recomendada de 10 mg de adefovir dipivoxila está associada a um risco mais baixo de nefrotoxicidade.

Na ausência de um agente ideal para o tratamento da glomerulopatia associada ao HBV, a imunização ativa continua sendo a medida mais eficaz de imunoprofilaxia. A vacinação de todos os recém-nascidos em algumas áreas endêmicas, como Hong Kong, reduziu radicalmente a incidência da infecção crônica pelo HBV e suas complicações associadas em crianças e adolescentes. Em Taiwan, a introdução da imunização ativa para todos os recém-nascidos desde 1984 levou a um declínio pronunciado (de 10 vezes) na incidência da infecção neonatal pelo HBV e suas sequelas subsequentes. Nos EUA, a vacinação universal de lactentes começou em 1991, tendo sido registrada uma redução de 67% na infecção pelo HIV 10 anos depois. Em 2003, a Organização Mundial de Saúde recomendou que todos os países estabelecessem programas de vacinação contra o HBV para lactentes e adolescentes.

Janssen HL *et al.*: Polyarteritis nodosa associated with hepatitis virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(8):801.

Locarnini S: Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 1):3.

Poland GA, Jacobson RM: Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832.

Yuen MF, Lai CL: Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2361.

Nefrite tubulointersticial aguda

Edgar V. Lerma, MD

36



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Início agudo de insuficiência renal.
- ▶ Febre, exantema e eosinofilia periférica em uma minoria de casos.
- ▶ Proteinúria leve, hematúria e piúria estéril; eosinofilúria detectada pela coloração de Hansel ou de Wright.
- ▶ Disfunção tubular, manifestada na forma de glicosúria, aminoacidúria, bem como perdas de potássio e magnésio.

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

▶ Considerações gerais

Os processos patológicos que acometem a parte do parênquima renal constituída pelos túbulos e interstício são principalmente designados doenças tubulointersticiais, que podem ser classificadas em agudas ou crônicas e apresentar-se como processos primários ou secundários (a uma doença sistêmica). Do ponto de vista histopatológico, a apresentação pode variar desde um acúmulo discreto de linfócitos, monócitos ou macrófagos no interstício ou atrofia ou dilatação tubular até fibrose intersticial extensa, que pode ser acompanhada de glomeruloesclerose.

Existem diversas maneiras pelas quais pode ocorrer lesão do tubulointerstício, podendo envolver mecanismos imunologicamente mediados ou não imunes (toxicidade direta).

A biopsia renal, apesar de não ser comumente realizada, ainda proporciona o meio mais definitivo para o estabelecimento do diagnóstico. Entretanto, do ponto de vista prático, em geral, o diagnóstico baseia-se em um conjunto de achados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.

Por exemplo, um simples exame de urina fornece uma diversidade de informações sobre as doenças tubulointersticiais. O exame do sedimento urinário à procura de hemácias, leucócitos e cilindros é particularmente valioso. A análise com tiras

reagentes para proteína costuma ser positiva e, quando quantificada, é habitualmente < 2 g/dia. Dependendo da parte do túbulo lesionada, é possível observar glicosúria ou aminoacidúria (túbulos proximais), perda de potássio ou magnésio (túbulos distais) e perda de sal, bem como defeitos na concentração urinária ou isostenúria (alça de Henle medular) que se manifesta por poliúria. A acidose metabólica com hiato aniônico normal é comumente observada assim como os vários tipos de acidose tubular renal.

As doenças glomerulares constituem uma entidade patológica caracterizada por proteinúria maciça ou na faixa nefrótica $> 3,5$ g/dia, cilindros hemáticos no exame de urina, bem como hipoalbuminemia. Entretanto, não é incomum ocorrer doença tanto glomerular quanto tubulointersticial em um mesmo paciente.

Os pacientes mostram-se frequentemente hipertensos à apresentação.

Em geral, a nefrite tubulointersticial aguda (NTIA) manifesta-se na forma de elevação aguda nos níveis de ureia sanguínea e creatinina. A maioria dos pacientes acometidos apresenta sintomas inespecíficos. A tríade clássica febre, exantema e eosinofilia periférica é observada em uma minoria de pacientes. Observam-se proteinúria leve a moderada, hematúria e piúria estéril na maioria dos casos. A ocorrência de proteinúria na faixa nefrótica sugere habitualmente doença glomerular concomitante. Deve-se assinalar que a eosinofilúria não é específica da NTIA, visto que a sua presença também tem sido demonstrada em outros processos patológicos, como glomerulonefrite rapidamente progressiva e prostatite aguda, bem como doença renal ateroembólica.

Ao microscópio, os grânulos eosinofílicos são mais claramente demonstrados quando se emprega a coloração de Hansel, embora, em alguns casos, a coloração de Wright seja suficiente. As manifestações da acidose tubular renal, como glicosúria, aminoacidúria e fosfatúria, indicam lesão tubular.

Embora o diagnóstico de NTIA seja habitualmente considerado com base nos achados clínicos, o diagnóstico definitivo é estabelecido principalmente pelas características histopatológicas.

► Patogenia

As causas da NTIA são convenientemente classificadas em três categorias gerais: NTIA induzida por fármacos, NTIA associada à infecção e distúrbios sistêmicos com mecanismos imunologicamente mediados.

A anamnese do paciente é de suma importância para determinar a etiologia da NTIA, visto que a maioria dos casos é relacionada ao uso de medicamentos, resultando cerca de 33% deles no uso de antibióticos.

Existem quatro mecanismos diferentes pelos quais um fármaco pode induzir à NTIA (Fig. 36.1).

A. Nefrite tubulointersticial aguda (NTIA) induzida por antibióticos

O protótipo na NTIA induzida por antibióticos é a meticilina. Em consequência, hoje este fármaco, raramente ou nunca, é utilizado na prática clínica. Com efeito, não está mais disponível nos EUA. A lista de medicamentos que provocam NTIA continua aumentando (Quadro 36.1).

Todos os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) têm sido associados à NTIA. Pode ocorrer em até 10 a 20 dias após a primeira exposição ao agente agressor até um intervalo de apenas 2 a 3 dias após reexposição a um fármaco ao qual o indivíduo foi anteriormente sensibilizado. Com frequência, a NTIA apresenta-se como insuficiência renal oligúrica aguda.

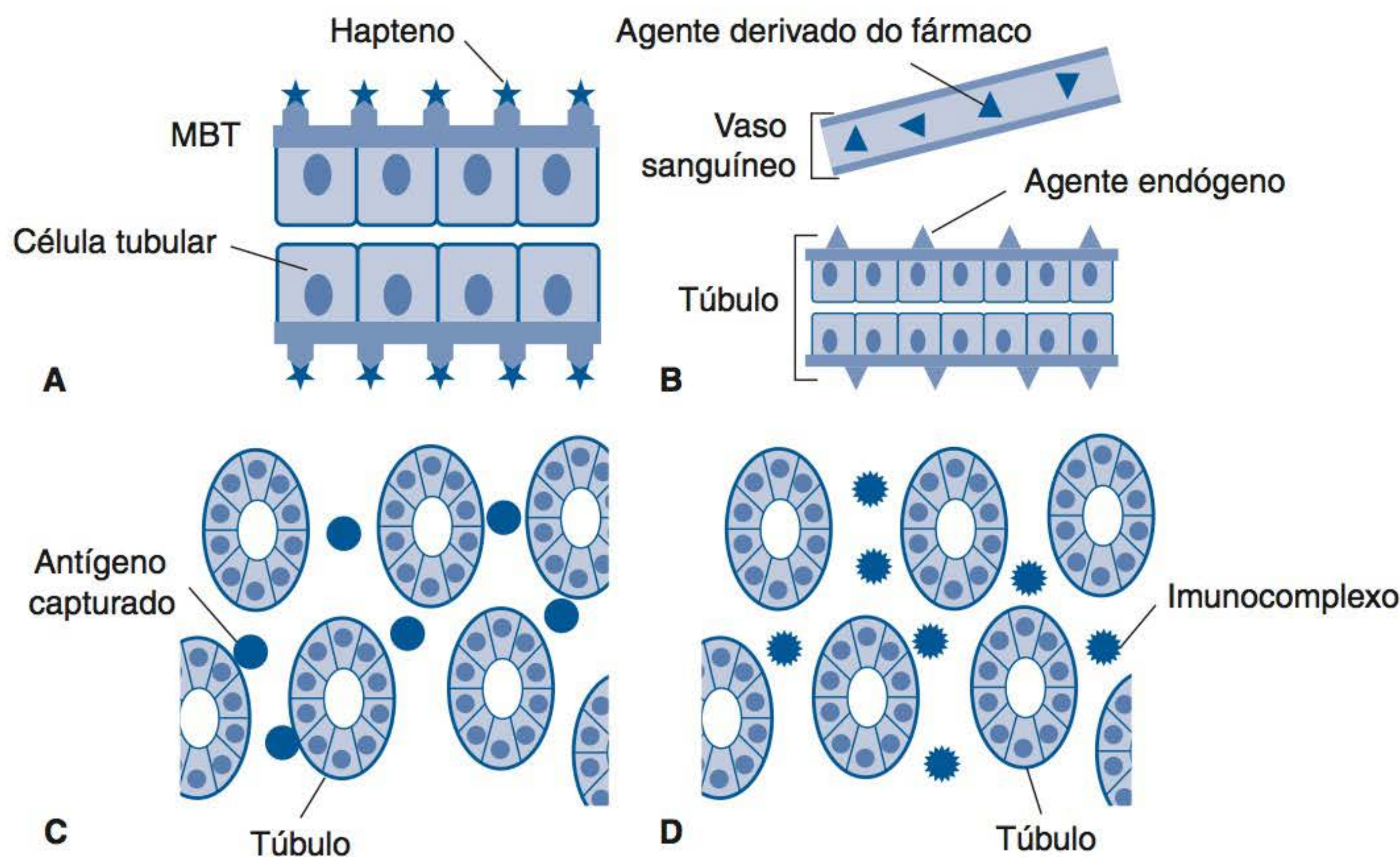
Foi também observada NTIA em consequência do uso interrompido de fármacos, sendo exemplo clássico o constituído pela interrupção da terapia com rifampicina para a tuberculose. É interessante assinalar que relatos de casos de NTIA induzida por rifampicina demonstraram o aparecimento de anticorpos antirifampicina circulante e depósitos de imunoglobulina G (IgG) ao longo da membrana basal tubular, bem como a presença de cilindros contendo cadeias leves de imunoglobulinas no lúmen tubular semelhantes aos observados em pacientes com mieloma.

Recentemente, mesmo o uso de inibidores da bomba de prótons foi associado à NTIA.

Entretanto, convém assinalar que o desenvolvimento da NTIA induzida por fármacos não depende da dose.

B. Nefrite tubulointersticial aguda (NTIA) induzida por anti-inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) produzem NTIA com várias características peculiares. Em geral, ocorre depois de várias semanas a meses de exposição ao AINE. Diferente de outras causas da NTIA que tipicamente ocorrem com proteinúria leve, a NTIA induzida por AINE caracteriza-se pela ocorrência de síndrome nefrótica (hipoalbuminemia, edema e proteinúria na faixa nefrótica). Tipicamente, os pacientes acometidos tendem a ser idosos, talvez devido a maior incidência de doenças artríticas dolorosas. Em pacientes submetidos a biopsia renal, foram relatados



▲ **Fig. 36.1** Mecanismos pelos quais um fármaco (ou um de seus metabólitos) pode induzir à nefrite intersticial aguda (NTIA). **A.** O fármaco pode ligar-se a um componente normal da membrana basal tubular (MBT), atuando como hapteno. **B.** O fármaco pode imitar um antígeno normalmente presente na MBT ou no interstício e induzir a uma resposta imune que também será dirigida contra esse antígeno. **C.** O fármaco pode ligar-se à MBT ou depositar-se no interior do interstício, atuando como antígeno plantado ("capturado"). **D.** O fármaco pode induzir à produção de anticorpos e depositar-se no interstício, na forma de imunocomplexos circulantes. (Adaptada, com autorização, de Rossert J: *Kidney International* 2001;60:804.)

Quadro 36.1 Fármacos que causam nefrite tubulointersticial aguda (NTIA)**Agentes antimicrobianos**

Aciclovir
Amoxicilina
Ampicilina^{1, 2}
Aztreonam
Carbenicilina
Cefaclor
Cefalexina
Cefalotina
Cefamandol
Cefazolina
Cefotaxima
Cefoxitina
Cidofovir
Ciprofloxacino
Cloxacilina
Colistina
Cotrimoxazol²
Eritromicina
Etambutol
Foscarnete
Gentamicina
Indinavir
Interferona
Isoniazida
Lincomicina
*Meticilina*²
Mezlocilina
Minociclina
Nafcilina
Nitrofurantoína²
Norfloxacino
Oxacilina²
*Penicilina G*²
Piperacilina
Polimixina ácida²
Quinina
*Rifampicina*²
Sulfonamidas
Teicoplanina
Tetraciclina
Vancomicina

AINE, incluindo salicilatos

Ácido acetilsalicílico
Ácido mefenâmico
Alclofenaco
Azapropazona
Cetoprofeno
Diclofenaco
Diflunisal²
Fenclofenaco
Fenilbutazona
Fenoprofeno

Ibuprofeno
Indometacina
Meloxicano
Mesalazina (5-ASA)
Naproxeno
Piroxicam
Sulfassalazina
Sulindaco
Tolmetina

Anticonvulsivantes

Carbamazepina
Diazepam
*Fenitoína*²
Fenobarbital
Valproato sódico

Diuréticos

Ácido etacrínico
Clortalidona
*Furosemida*²
Hidroclorotiazida²
Indapamida
Triantereno²

Outros

α -Metildopa
*Alopurinol*²
Azatioprina
Betanidinebe
Captopril²
Ciclosporina
Cimetidina
Clofibrato
Clorpropamida²
Clozapina
D-Penicilamina
Estreptoquinase
Fenilpropanolamina
*Fenindiona*²
Fenofibrato²
Fenotiazina
Griseofulvina
Interferona
Interleucina 2
Omeprazol
Probenecida
Propiltiouracila
Propranolol
Ranitidina
Sais de bismuto
Sais de ouro
Sulfimpirazona
Varfarina

achados de doença por lesão mínima, particularmente naqueles com proteinúria concomitante na faixa nefrótica.

Todavia, é preciso ressaltar que, na investigação de insuficiência renal aguda, os AINE podem causar não apenas NTIA como também perturbações hemodinâmicas da perfusão renal relacionadas com suas propriedades vasoconstritoras, particularmente no contexto da depleção de volume.

A NTIA induzida por AINE tende mais a causar lesão renal permanente em comparação com outros fármacos que causam NTIA.

C. Nefrite tubulointersticial aguda (NTIA) induzida por infecção

Os processos infecciosos que acometem principalmente os rins, como a pielonefrite aguda, também têm sido associados à NTIA. Esse tópico é discutido de modo mais detalhado nos Caps. 37 e 38.

D. Outras causas de nefrite tubulointersticial aguda (NTIA)

Recentemente, os inibidores da bomba de prótons foram implicados na etiologia da NTIA. O intervalo de tempo entre a administração inicial de inibidores da bomba de prótons e a ocorrência de comprometimento renal varia, sendo, em média, de 9 a 10 semanas. A reexposição após a suspensão do fármaco resulta em início mais rápido da lesão renal. Tipicamente, a biopsia renal mostra um infiltrado intersticial com ou sem tubulite. Observam-se eosinófilos no tubulointerstício na maioria dos casos. Os glomérulos são preservados (Fig. 36.2).

O reconhecimento precoce e a interrupção imediata do inibidor da bomba de prótons responsável são cruciais para um bom prognóstico. Os pacientes acometidos apresentam, em sua maioria, uma recuperação renal parcial ou completa.

Achados clínicos**A. Sinais e sintomas**

A principal característica histopatológica da NTIA consiste em infiltração difusa ou focal de células inflamatórias no interior do espaço intersticial renal, acompanhada de edema, com preservação dos glomérulos e dos vasos sanguíneos; processo acompanhado de alterações patológicas nos túbulos renais. O infiltrado intersticial pode consistir em linfócitos T, monócitos, eosinófilos, plasmócitos ou neutrófilos. O tipo de célula inflamatória envolvido depende do medicamento responsável pela reação. Este infiltrado celular é finalmente substituído por fibrose intersticial (Fig. 36.3).

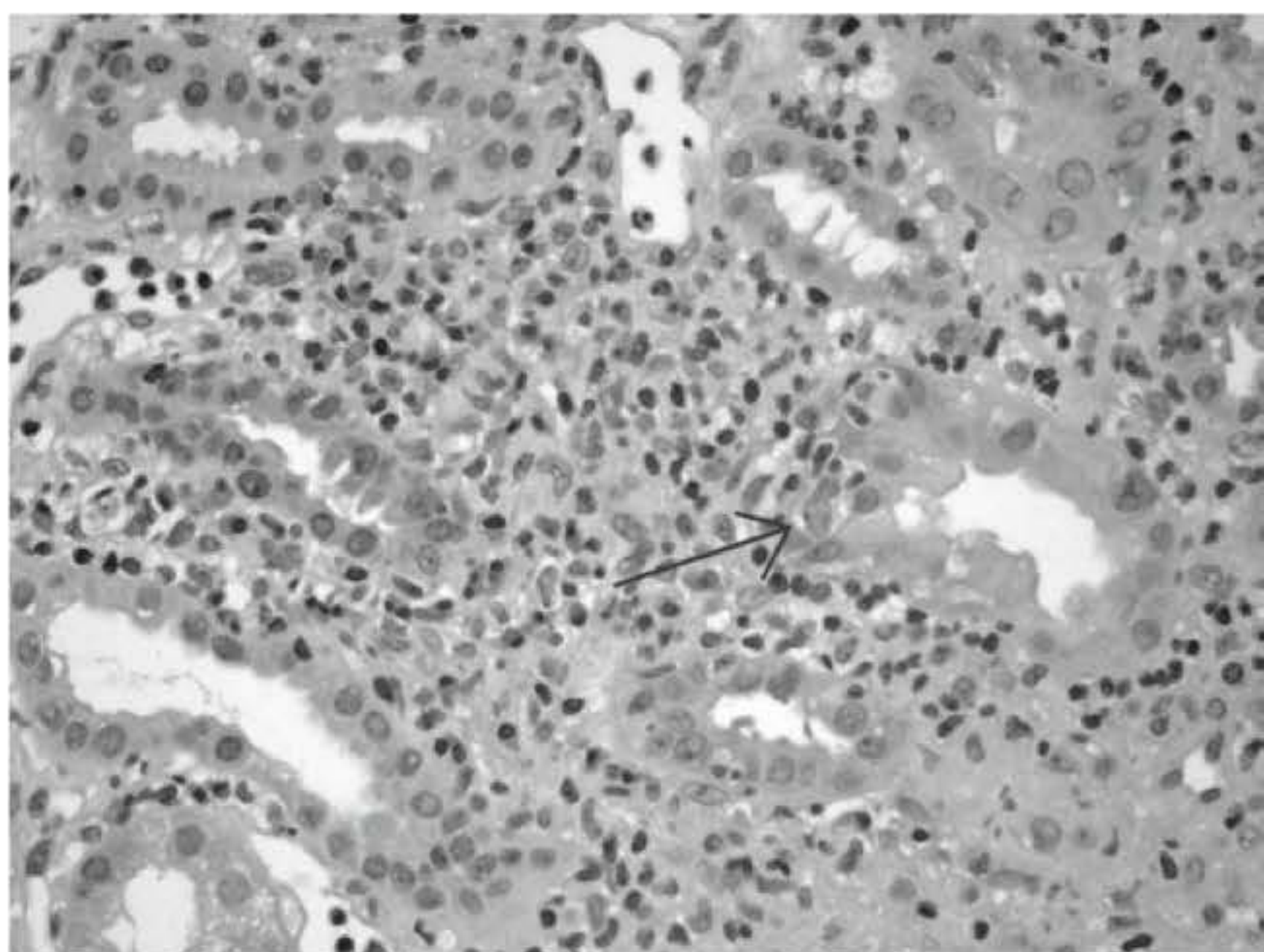
Em geral, existe pouca correlação entre os achados clínicos e laboratoriais e a histopatologia subjacente.

Na NTIA induzida por AINE, a lesão glomerular típica consiste em doença por lesão mínima com achados normais à microscopia óptica e demonstração de fusão dos podócitos à microscopia eletrônica. A nefropatia membranosa também tem sido associada ao uso de AINE em alguns estudos publicados.

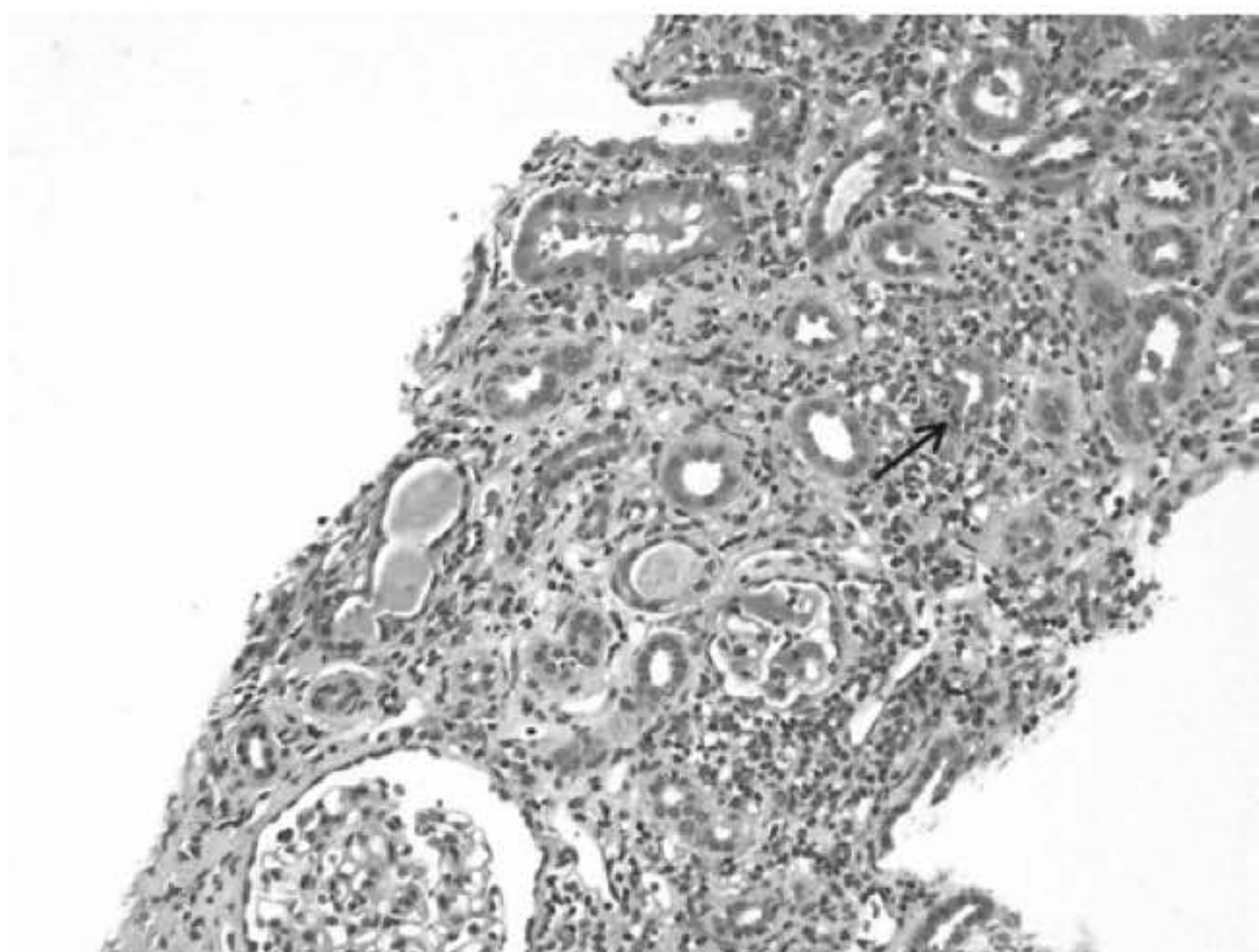
Os achados histopatológicos considerados marcadores de prognóstico sombrio consistem nos granulomas intersticiais, fibrose intersticial e atrofia tubular.

¹ Os fármacos mais comumente envolvidos são mostrados em *italico*.

² Fármacos que podem induzir à nefrite intersticial aguda granulomatosa.



▲ **Fig. 36.2** Nefrite tubulointersticial aguda em um homem de 39 anos com história de uso de omeprazol que apresentou insuficiência renal aguda e nível sérico de creatinina de 5,9 mg/dl. Observam-se edema intersticial, infiltrado inflamatório composto de linfócitos, macrófagos e inúmeros eosinófilos. A tubulite também é evidente (seta). Hematoxilina e eosina (ampliado 400 vezes). (Cortesia do Dr. Shane Meehan, Department of Pathology, University of Chicago, EUA.)



▲ **Fig. 36.3** Nefrite tubulointersticial aguda e crônica em uma paciente de 14 anos com nível sérico de creatinina de 2,0 mg/dl e história de exposição à amoxicilina. O interstício apresenta infiltrados de células inflamatórias mononucleares e aumento do material da matriz de coloração rosada, indicando o depósito de colágeno. Os túbulos mostram-se contraídos, e verifica-se tubulite focal (seta). Hematoxilina e eosina (ampliado 200 vezes). (Cortesia do Dr. Shane Meehan, Department of Pathology, University of Chicago, EUA.)

Em geral, os pacientes com NTIA apresentam sintomas inespecíficos generalizados compatíveis com insuficiência renal aguda, como oligúria, mal-estar, náuseas, vômitos ou diminuição do apetite. Tipicamente, deve-se suspeitar inicialmente do diagnóstico em paciente com elevação assintomática ou sintomática da ureia e dos níveis séricos de creatinina (azotemia) no contexto de infecção recente ou uso de medicamentos, em particular antibióticos.

Os pacientes com NTIA induzida por fármacos podem apresentar uma reação do tipo alérgico que consiste na tríade exantema eritematoso, febre e eosinofilia periférica. Entretanto, estudos recentes demonstraram que a ocorrência desta tríade de sintomas só é observada em uma minoria de casos.

B. Achados laboratoriais

Além da elevação habitual nos níveis de ureia e creatinina sérica, o exame de urina demonstra um predomínio de leucócitos, alguns eritrócitos e cilindros leucocitários. A presença de cilindros hemáticos aponta para doença glomerular subjacente, que pode ser primária ou ocorrer concomitantemente.

A eosinofília é habitualmente detectada com a coloração de Hansel, que demonstra mais claramente os grânulos eosinófilos em comparação com a coloração simples de Wright. A eosinofília, definida como a presença de mais que 1% de eosinófilos (afora os leucócitos) na urina, não é mais considerada específica da NTIA, sendo descrita em casos de cistite ou prostatite aguda, pielonefrite aguda, bem como na glomerulonefrite pós-infecciosa ou rapidamente progressiva e mesmo na doença ateroembólica renal. Foi também observada durante a rejeição ao transplante. Em uma revisão recente de quatro grandes séries, a sensibilidade estimada da eosinofília foi de 67% com especificidade de 83%. Os dados atuais sugerem que a presença ou ausência de eosinofília não confirmam nem excluem um diagnóstico de NTIA, respectivamente.

A proteinúria leve, habitualmente < 1 g/dia, constitui um achado comum na NTIA. A proteinúria na faixa nefrótica, > 3 g/dia, tem sido descrita em pacientes em uso de AINE por um período elevado de tempo ou nos com doença por lesão mínima comprovada por biopsia.

C. Exames especiais

A ultrassonografia renal mostra achados inespecíficos, como tamanho normal ou ligeiramente aumentado dos rins, com grau discreto de aumento da ecogenicidade na NTIA. Entretanto, não existem características sonográficas específicas capazes de diferenciar, de modo confiável, a NTIA das outras causas da insuficiência renal aguda.

A cintigrafia com gálio desempenha um importante papel para diferenciar a NTIA da necrose tubular aguda (NTA). Um resultado positivo é habitualmente indicado por uma captação bilateral difusa e intensa, compatível com o infiltrado inflamatório intersticial. Em uma pequena série, pacientes com NTIA apresentaram resultados positivos na cintigrafia com gálio, diferenciando-se dos pacientes portadores de NTA que apresentaram cintigrafias com gálio negativas. Entretanto, essa utilidade é limitada pela sua falta de especificidade e maior frequência de

resultados falsos positivos, particularmente nos com sobrecarga de ferro ou doença hepática avançada. O gálio tem alguma semelhança estrutural com o ferro férrico e pode ligar-se à transferrina e ferritina.

► Diagnóstico diferencial

Embora a anamnese e as manifestações clínicas sejam verdadeiramente sugestivas de NTIA, o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido através da realização de uma biopsia renal e demonstração das características histopatológicas já discutidas.

Entretanto, na maioria dos casos, quando existe alta suspeita de NTIA, o agente causador deve ser imediatamente removido ou interrompido. Se a função renal demonstrar subsequentemente uma tendência de melhora no decorrer de poucos dias a 1 semana, não haverá necessidade de avaliação ou terapia adicional. A biopsia renal será indicada se não houver evidência de recuperação ou resolução após a interrupção do agente agressor, verificar-se rápida progressão para a insuficiência renal franca ou existir incerteza significativa quanto ao verdadeiro diagnóstico.

Para os pacientes com alta suspeita de NTIA que podem apresentar alguma contraindicação à biopsia renal, pode-se considerar uma prova terapêutica com esteroides, como, por exemplo, prednisona em uma dose de 1 mg/kg/dia. Os pacientes que respondem a essa forma de tratamento melhoram habitualmente em 1 a 2 semanas após o início da terapia com esteroides e voltam a ter sua função renal basal (Fig. 36.4).

► Tratamento

A base do tratamento na NTIA consiste principalmente em terapia de suporte. Estabelecido o diagnóstico presuntivo de NTIA, a primeira etapa do tratamento consiste na imediata interrupção do agente agressor ou no tratamento da infecção subjacente. O diagnóstico deve ser estabelecido prontamente, visto que, em geral, a NTIA é facilmente reversível nos estágios iniciais. Entretanto, podem ser necessários vários dias a semanas para observar a melhora da função renal (com base nos níveis séricos de creatinina) e verificar seu retorno aos valores basais.

Deve-se considerar a terapia farmacológica nos pacientes em que a interrupção do fármaco não resulta em evidência de melhora da função renal, como declínio dos níveis séricos de creatinina.

Em 40% dos casos, verifica-se uma elevação persistente da creatinina sérica a despeito da remoção mais precoce do agente agressor. Nos pacientes que não exibem melhora significativa da função renal em 10 a 15 dias após a remoção do agente suspeito, o tratamento aceito consiste em pulsos de metilprednisolona, seguidos de prednisona oral, reduzida gradualmente no decorrer de 4 a 8 semanas, embora essa conduta nem sempre tenha sido eficaz. Na atualidade, não há evidências definitivas de que a terapia com corticosteroides ofereça qualquer benefício a pacientes com NTIA induzida por AINE. Entretanto, um estudo sugeriu que deva ser tentado um ciclo de prednisona em pacientes com insuficiência renal que ainda persiste em 1 a 2 semanas após a interrupção do AINE causador.

Recentemente, Gonzalez *et al.* relataram que a instituição “precoce” de tratamento com esteroide melhorou a recuperação

da função renal em pacientes com nefrite intersticial aguda induzida por fármacos. O início mais precoce dos corticosteroides após a suspensão do fármaco agressor (13 *versus* 34 dias) foi associado a melhor recuperação da função renal. Em seu estudo, a etiologia da NTIA induzida por fármacos (antibiótico *versus* AINE) não pareceu influenciar o desfecho final.

Recentemente, o micofenolato de mofetila passou a ser usado no tratamento dos pacientes com NTIA que se mostraram resistentes ou intolerantes aos esteroides, o que inclui pacientes com obesidade, diabetes ou outras condições que fazem com que os esteroides não sejam os agentes terapêuticos ideais.

► Prognóstico

A maioria dos pacientes com NTIA apresenta recuperação parcial ou completa da função renal conforme a causa subjacente. Se a recuperação da função renal não for obtida depois de 3 semanas, será pouco provável haver qualquer recuperação, o que é considerado outro fator de prognóstico negativo.

NEFROPATIA EPIDÊMICA

A nefropatia epidêmica caracteriza-se pelo início agudo de febre, acompanhada de dor abdominal ou lombar, mialgias, artralgia e miopia aguda com congestão conjuntival. O exame de urina revela proteinúria, hematúria microscópica e leucocitúria. Foi descrita proteinúria não seletiva do tipo glomerular transitória, implicando lesão transitória acometendo a barreira de filtração glomerular. Esse aumento na permeabilidade glomerular pode ser atribuído a uma resposta imunológica à infecção viral. Foram demonstrados anticorpos dirigidos contra o hantavírus em pacientes acometidos.

No exame histopatológico são observados achados compatíveis com NTIA; alguns relatos também descreveram a ocorrência concomitante de alterações mesangiais glomerulares discretas.

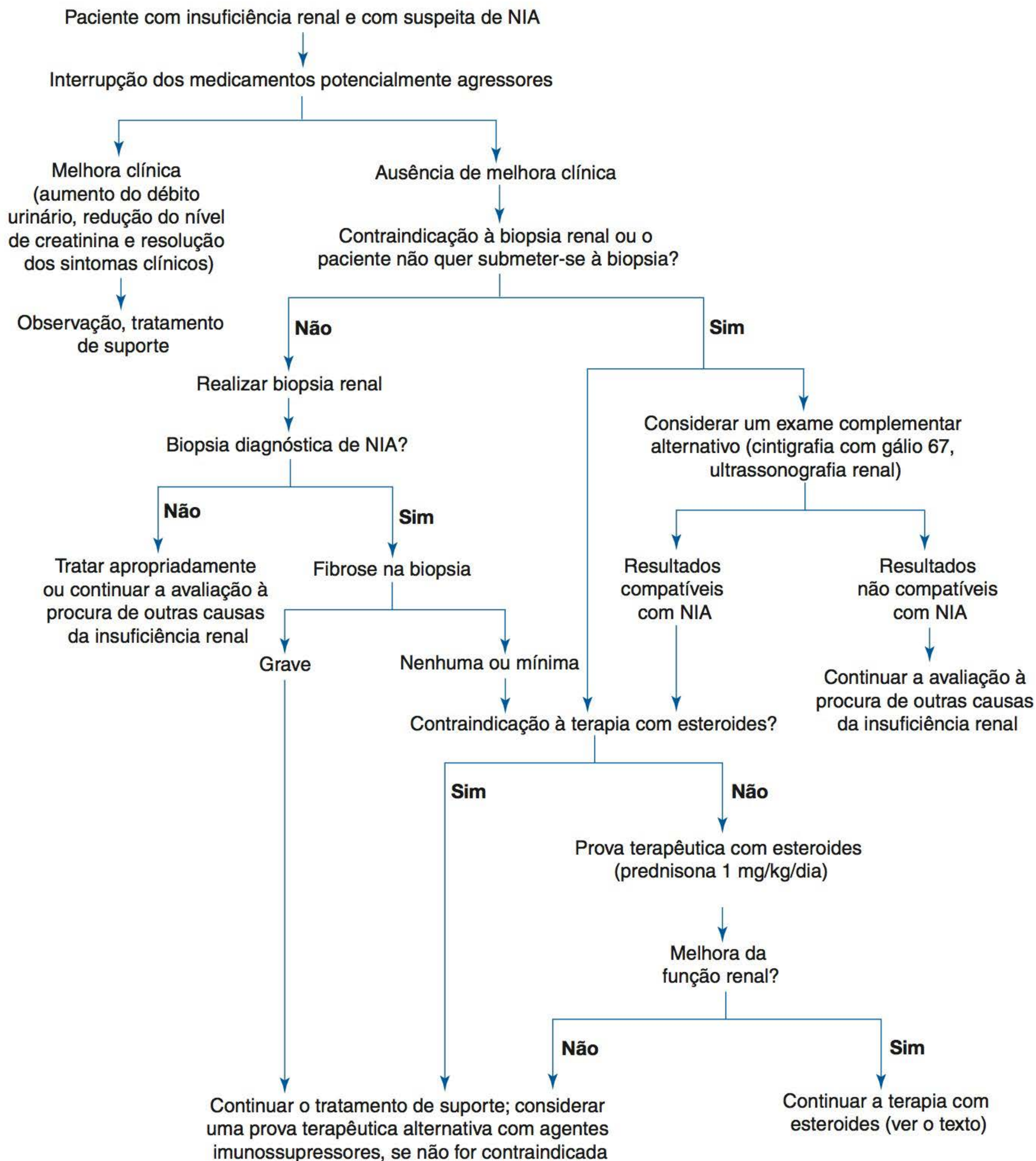
A trombocitopenia igualmente é comum. Acredita-se que o agente etiológico seja o hantavírus Puumala da família *Bunyavirus*, transmitido por roedores.

Embora a recuperação renal espontânea seja a regra, alguns relatos sugerem que uma infecção anterior por hantavírus pode constituir um fator de risco para a hipertensão.

NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA IDIOPÁTICA

Existe um subgrupo de pacientes cujas biopsias renais claramente mostram evidências de NIA, porém não é possível identificar nenhum medicamento ou infecção como fator etiológico. Esses pacientes são descritos como portadores de NIA idiopática. Embora a patogenia permaneça incerta, alguns casos podem exibir evidências de um mecanismo imunologicamente mediado, isto é, anticorpos circulantes dirigidos contra a membrana basal tubular ou imunofluorescência linear ao longo da membrana basal tubular.

De forma semelhante, esses pacientes apresentam clinicamente insuficiência renal aguda ou anormalidades da função tubular.



▲ **Fig. 36.4** Algoritmo para o diagnóstico e tratamento da nefrite tubulointersticial aguda. NIA, nefrite intersticial aguda.

Appel GB, Bhat P: Nephrology VIII. Tubulointerstitial diseases. In: *ACP Medicine*. Dale DC (editor). WebMD, Inc., 2006.

Baker RJ, Pusey CD: The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8.

Brewster UC, Perazella MA: Acute kidney injury following proton pump inhibitor therapy. *Kidney Int* 2007;71:589.

Clarkson MR *et al.*: Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778.

González E *et al.*: Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940–946.

Kodner CM, Kudrimoti A: Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Phys* 2003;67(12):2527–2534.

Kshirsagar AV: The significance of urine eosinophils. In: *UpToDate* 15.3. Rose BD (editor). UpToDate 2008, Waltham, MA.

Kshirsagar AV, Falk RJ: Treatment of acute interstitial nephritis. In: *UpToDate* 15.3. Rose BD (editor). UpToDate 2008, Waltham, MA.

Miettinen MH *et al.*: Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2006;69(11):2043.

Preddie DC *et al.*: Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718.

Rose B: NSAIDs: acute renal failure and nephritic syndrome. In: *Up-ToDate* 15.3. Rose BD (editor). UpToDate 2008, Waltham, MA.

Rose BD, Appel GB: Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephritis. In: *UpToDate* 15.3. Rose BD (editor). UpToDate 2008, Waltham, MA.

37

Nefrite tubulointersticial crônica

Edgar V. Lerma, MD

Por definição, a nefrite intersticial crônica (NIC) é, uma nefrite tubulointersticial que não sofreu resolução espontânea ou foi resistente a quaisquer tratamentos administrados depois de vários meses ou anos. Todavia, a NIC também pode surgir *de novo* em consequência de exposições crônicas, de baixo grau e lesivas do interstício tubular ao agente agressor, isto é, um medicamento, fator físico, agentes infecciosos etc. Essas exposições podem ser intermitentes ou persistentes. Do ponto de vista histopatológico, a NIC caracteriza-se por inflamação intersticial crônica, fibrose intersticial e atrofia tubular (Fig. 37.1).

Conforme o agente etiológico, a doença pode demonstrar predileção pelos túbulos proximais, túbulos distais ou ambos. As anormalidades funcionais dependem habitualmente do local de comprometimento tubular, isto é, a disfunção do túbulo distal pode se caracterizar por acidose e hiperpotassemia, conforme observado nas uropatias obstrutivas, e a lesão que acomete a medula renal caracteriza-se por um comprometimento na capacidade de concentração da urina, conforme observado na nefropatia da anemia falciforme (Quadro 37.1).

À medida que a NIC progride, podem ocorrer anormalidades glomerulares concomitantes provavelmente em consequência de alterações disfuncionais nos glomérulos ou como resultado dos processos tubulointersticiais. Nesse estágio, os pacientes podem apresentar proteinúria na faixa nefrótica, o que pode obscurecer o processo patológico subjacente primário.

As diversas causas da NIC podem ser classificadas em várias categorias (Quadro 37.2).

PRIMÁRIA OU IDIOPÁTICA

VÍRUS EPSTEIN-BARR

A localização do DNA do vírus Epstein-Barr (EBV) nas células tubulares proximais em pacientes com NIC de etiologia desconhecida sugeriu um papel etiológico para esse vírus. Todavia, é necessário realizar estudos adicionais para demonstrar se existe realmente uma verdadeira relação de causa e efeito entre o EBV e a fibrose renal.

NEFROPATIA PELO VÍRUS BK

Em indivíduos imunossuprimidos, como os receptores de transplante, foi constatado que a infecção pelo poliomavírus BK provoca nefrite intersticial. O vírus foi demonstrado nas células transitórias na urina (as denominadas “*decoy cells*”) através de microscopia, porém a correlação com o estado de função do aloenxerto renal e a evidência histológica de comprometimento renal é muito precária. O diagnóstico acurado da infecção pelo poliomavírus BK exige um índice de suspeição muito alto. A microscopia eletrônica mostra-se bastante sensível para demonstrar a presença de vírions BK, porém o achado de partículas virais por si só não é diagnóstico. Um aumento das células CD20 e uma redução das células T citotóxicas no aloenxerto constituem uma característica da infecção pelo poliomavírus.

Clinicamente, é difícil diferenciar a nefrite intersticial da rejeição celular aguda.

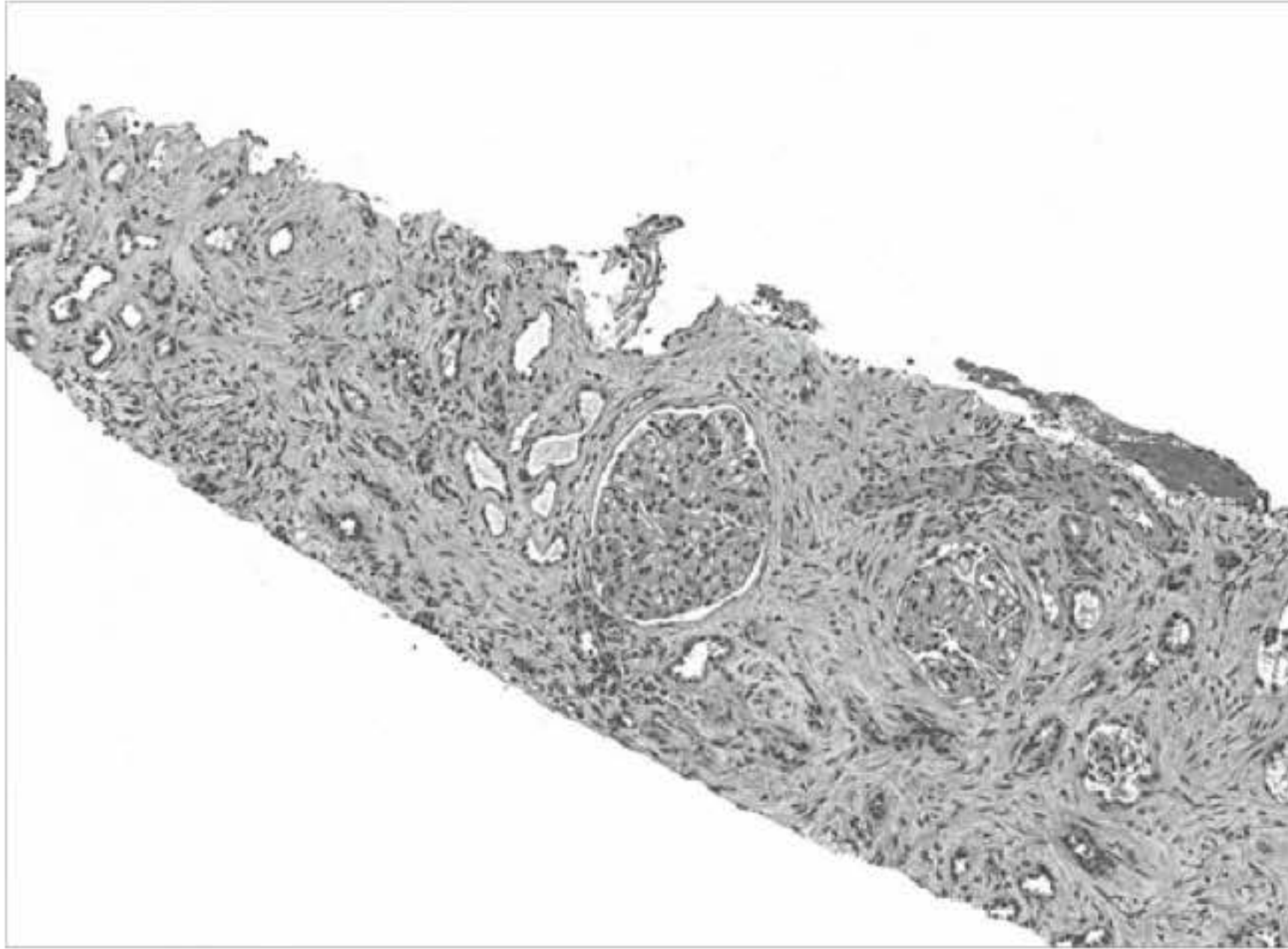
O tratamento dos pacientes com nefropatia por poliomavírus é difícil, visto que hoje não se dispõe de terapia antiviral específica. Além da terapia imunossupressora redutora, outros tratamentos recentes consistem na IGIV e no cidofovir, este último também nefrotóxico, tendo sido constatado que provoca nefrite intersticial aguda.

SECUNDÁRIA

INFEÇÕES

PIELONEFRITE AGUDA

A pielonefrite aguda (discutida de modo mais detalhado no Cap. 38) é classificada na categoria das infecções complicadas do trato urinário. Clinicamente, os pacientes apresentam uma combinação de sintomas que consistem em febre e calafrios, disúria, urgência e polaciúria. Queixam-se comumente de desconforto lombar com correlação física de hipersensibilidade no ângulo costovertebral. A microscopia da urina revela habitualmente um sedimento urinário ativo que consiste em leucócitos e cilindros leucocitários, bem como, em certas ocasiões, até mesmo eritrócitos.



▲ **Fig. 37.1** Nefrite tubulointersticial crônica com fibrose intersticial, fibroblastos e células inflamatórias mononucleares. Há extensa atrofia e perda tubular. Os glomérulos estão preservados. Hematoxilina e eosina (ampliado 200 vezes). (Cortesia do Dr. Shane Meehan, Department of Pathology, University of Chicago, EUA.)

Do ponto de vista histopatológico, há infiltração por células polimorfonucleares e linfócitos, e verifica-se edema deformando flagrantemente a arquitetura tubulointersticial normal.

A maioria dos casos responde à antibioticoterapia apropriada contra o micro-organismo causador, que consiste mais comumente na *Escherichia coli* Gram-negativa. Nos casos que não respondem prontamente à terapia antimicrobiana ou desenvolvem infecções recorrentes, podem ocorrer fibrose renal e possível progressão para a pielonefrite crônica.

PIELONEFRITE CRÔNICA

As infecções bacterianas crônicas do trato urinário estão entre as causas mais comuns da nefrite tubulointersticial crônica (NTIC). A maioria destes casos está associada ao refluxo vesicoureteral (RVU), daí o termo “nefropatia de refluxo” (discutida de modo mais detalhado no Cap. 39). Todavia, para os casos não associados ao RVU, a doença é denominada “pielonefrite crônica”.

Clinicamente, os pacientes com pielonefrite crônica apresentam febre e calafrios, disúria, dor no flanco ou lombar vaga, bem como hipertensão. Alguns pacientes podem exibir anormalidades tubulares, como comprometimento da capacidade de concentração da urina, hiperpotassemia e perda de sal, que refletem disfunção tubular distal. As infecções crônicas ou repetidas do trato urinário constituem fatores de risco predisponentes.

O exame da urina frequentemente revela um sedimento urinário ativo, constituído de leucócitos e cilindros leucocitários. Ao exame macroscópico, os rins aparecem contraídos.

Do ponto de vista histopatológico, os achados assemelham-se aos das outras formas da NTIC, com atrofia tubular e fibrose

Quadro 37.1 Manifestações clínicas da nefrite tubulointersticial crônica

Distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio acidobásico

ATR proximal e síndrome de Fanconi

Mieloma
Doença de Dent
Cistinose
Síndrome de Sjögren

ATR distal

Pielonefrite bacteriana
Nefropatia de refluxo
Lítio
Chumbo
Mieloma
Doença das cadeias leves
Nefrite lúpica
Hipercalemia

ATR hiperpotassêmica (tipo 4)

Nefropatia de refluxo
Chumbo
Nefrite lúpica
Nefropatia da anemia falciforme

Perda de sódio

Síndromes clínicas

Cálculos renais

Hipercalemia
Hiperossalúria
Nefropatia por ácido úrico
Doença de Dent
Sarcoidose

Diabetes insípido nefrogênico

Lítio
Cisplatina
Hipopotassemia
Hipercalemia
Doença de Dent

IRA

Pielonefrite
Nefropatia por analgésicos
Lítio
Inibidores da calcineurina
Cisplatina
Mieloma
Linfoma
Nefrite lúpica
Hipercalemia
Nefropatia por ácido úrico
Nefrite por radiação

Necrose papilar

Pielonefrite aguda
Nefropatia por analgésico
Nefropatia da anemia falciforme

ATR, acidose tubular renal; IRA, insuficiência renal aguda.

Quadro 37.2 Causas de nefrite tubulointersticial crônica¹**Primária ou idiopática**

Vírus Epstein-Barr

Secundárias**Infecções**

Poliomavírus

Pielonefrite (aguda e crônica)

Fármacos e outras substâncias químicas

Nefropatia por uso abusivo de analgésicos

Doença renal induzida por lítio

Inibidores nucleosídicos acíclicos (Caps. 14 e 35)

Inibidores da calcineurina

Nefropatia por ácido aristolóquico/erva-chinesa

Agentes quimioterápicos: cisplatina, ifosfamida e carmustina

Metais pesados

Nefropatia por chumbo

Cádmio

Doenças hematológicas (Cap. 33)

Mieloma múltiplo

Distúrbios linfoproliferativos

Doenças das cadeias leves

Nefropatia da anemia falciforme (Cap. 49)

Uropatia obstrutiva (Cap. 16)

Nefropatia por refluxo (Cap. 39)

Doenças imunologicamente mediadas

Sarcoidose

Síndrome de Sjögren primária

Nefrite tubulointersticial com uveíte (NTIC)

Hipocomplementêmica idiopática

Nefrite intersticial

Distúrbios metabólicos

Hiperossalúria

Hiperuricemia/hiperuricosúria

Hipercalemia/hipercaleúria (Caps. 6 e 40)

Nefropatia hipopotassêmica

Distúrbios genéticos

Cistinose (Cap. 40)

Doença de Dent

Outras

Nefropatia endêmica (dos Bálcãs)

Nefrite por radiação

¹Para as condições não discutidas detalhadamente neste capítulo, consultar o(s) capítulo(s) correspondente(s) indicado(s) entre parênteses.

intersticial. Os linfócitos e as células mononucleares predominam na população infiltrativa inflamatória crônica.

PIELONEFRITE XANTOGRANULOMATOSA

A pielonefrite crônica persistente pode evoluir para uma infecção localizada, denominada “pielonefrite xantogranulomatosa”. A sua patogenia exata não é conhecida. Ocorre obstrução do trato urinário subjacente, como, por exemplo, nefrolitíase, complicada pela infecção, levando à isquemia e destruição do

tecido parenquimatoso renal com a formação de granuloma em consequência do acúmulo de depósitos lipídicos. Esses depósitos lipídicos, que consistem, na realidade, em macrófagos contendo lipídios, são denominados “células espumosas”.

Os sintomas assemelham-se aos da pielonefrite crônica, incluindo hipertensão. Tipicamente, uma massa distinta pode ser palpada sobre o rim “não funcionante” afetado. As culturas de urina são habitualmente positivas para *E. coli* e outros bacilos Gram-negativos ou para o *Staphylococcus aureus*.

A tomografia computadorizada (TC), o exame de imagem de escolha, demonstra um aumento significativo do rim. Outros achados são cálculos renais predisponentes, bem como massas de baixa densidade ou tecidos xantomatosos. A doença renal neoplásica deve ser excluída no diagnóstico diferencial.

Na urografia excretora, o rim acometido pode conter uma área localizada “semelhante a abscesso”, que pode lembrar um cisto complexo ou tumor. É possível fazer a distinção habitualmente por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).

As recomendações atuais para o tratamento consistem em uma cobertura apropriada com antibióticos intravenosos de amplo espectro combinados com nefrectomia parcial ou total.

NEFRITE INTERSTICIAL CRÔNICA RELACIONADA COM MEDICAMENTOS**NEFROPATIA POR USO ABUSIVO DE ANALGÉSICOS****FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO**

- ▶ Trata-se da causa mais comum de NIC.
- ▶ Ingestão prolongada de fenacetina, paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína ou as combinações desses fármacos.
- ▶ Mais comum em mulheres na sexta ou sétima décadas com histórico de dor lombar crônica, cefaleias crônicas ou recorrentes e dores articulares crônicas.
- ▶ É comum haver hipertensão.
- ▶ Exame de imagem: necrose papilar na urografia excretora, calcificações papilares e contornos protuberantes dos rins na TC e rins pequenos de aparência ecogênica na ultrassonografia (US).

Considerações gerais

A nefropatia por uso abusivo de analgésicos (NAA) constitui a causa mais comum da NTIC. Foi constatada uma correlação positiva entre a incidência de doença renal secundária à nefropatia por analgésicos e o consumo diário de analgésicos, em particular fenacetina e outras misturas de analgésicos.

No passado, acreditava-se que apenas os analgésicos contendo fenacetina eram responsáveis pela doença; entretanto, em várias ocasiões, foi relatado que todos os analgésicos, incluindo o

paracetamol e o ácido acetilsalicílico, podem realmente causar o mesmo processo patológico.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) constituem outra causa comum da NIC, o que é discutido de modo detalhado no Cap. 15.

► Patogenia

O principal local de lesão renal na nefropatia por analgésicos é a medula renal (área das alças medulares de Henle, vasos retos e dutos coletores), principalmente em virtude da baixa pressão de oxigênio inerente a tal sítio. Essa também é a região em que os metabólitos tóxicos de vários compostos analgésicos acumulam-se em consequência do mecanismo de contracorrente. À medida que predominam os efeitos vasoconstritores sobre a medula renal, a lesão isquêmica prossegue, levando à atrofia cortical e, por fim, à alterações intersticiais.

► Achados clínicos

A NAA é mais comumente observada em mulheres na sexta ou sétima décadas de vida que apresentam síndromes de dor crônica, como, por exemplo, cefaleias, dor articular ou lombar. A ingestão de 1 g de analgésico diariamente, durante mais de 2 anos, é considerada a dose e o tempo mínimos necessários para provocar nefropatia por analgésicos clínica. É comum a ocorrência de doença ulcerosa péptica e sintomas gastrintestinais.

A disfunção renal manifesta-se por isostenúria (comprometimento da concentração urinária), bem como por comprometimento da conservação de sódio, que pode predispor a episódios de depleção do volume intravascular. São também observados defeitos na acidificação tubular renal. O exame de urina pode revelar evidências de piúria estéril, infecção do trato urinário, hematúria microscópica ou macroscópica e proteinúria leve.

Em certas ocasiões, os pacientes podem apresentar dor lombar ou hematúria macroscópica associada à necrose papilar. Essas papilas podem se desprender e causar manifestações obstrutivas, habitualmente demonstradas na urografia excretora ou US. A calcificação papilar e os contornos renais “protuberantes” característicos são habitualmente demonstrados na TC. Em alguns casos, os rins podem aparecer bilateralmente atróficos ou assimétricos quanto ao seu tamanho.

Os pacientes com nefropatia por analgésicos também correm maior risco de carcinoma de células transicionais do uroepitélio.

Acredita-se que os efeitos oxidativos da fenacetina sejam responsáveis pela maior formação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) aterogênica, predispondo, assim, os pacientes a maior risco de aterosclerose prematura, resultando em morbidade e mortalidade cardiovasculares.

► Tratamento

É principalmente de suporte, incluindo a interrupção do agente analgésico agressor. Mesmo após a suspensão do analgésico, recomenda-se rigorosa monitoração, particularmente quanto ao desenvolvimento de novos sintomas, como hematúria macroscópica, devido ao maior risco de tumores uroepiteliais.

DOENÇA RENAL INDUZIDA POR LÍLIO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A NIC constitui o achado patológico mais comum em pacientes com nefropatia crônica por lítio.
- A polidipsia e a poliúria consistem nos sintomas de apresentação do diabetes insípido nefrogênico (DIN).
- Verifica-se acidose tubular renal (ATR) distal incompleta em até 50% dos pacientes.
- Patologia: a dilatação cística dos túbulos distais leva à formação de “microcistos”.
- Há maior incidência de tumores uroepiteliais.

► Considerações gerais

O lítio tem sido comumente usado no tratamento dos pacientes com transtorno bipolar. A ingestão crônica de lítio constitui uma causa conhecida do DIN. O lítio penetra nas células tubulares coletoras através dos canais de sódio; ao inibir a produção de adenilato ciclase e a formação subsequente de AMP-cíclico (cAMP), interfere na capacidade do hormônio antidiurético (ADH) de aumentar a reabsorção de água. De modo semelhante, o lítio diminui a expressão dos canais de água (aquaporina 2) nos túbulos coletores. Foi descrita uma correlação positiva entre a duração do tratamento (6,5 a 10 anos em média) com o lítio e esse comprometimento na capacidade de concentração da urina, manifestado por poliúria (e polidipsia). Foi descrita ATR distal (tipo 1) incompleta, secundária à menor atividade da bomba de H-ATPase induzida por lítio no túbulo distal.

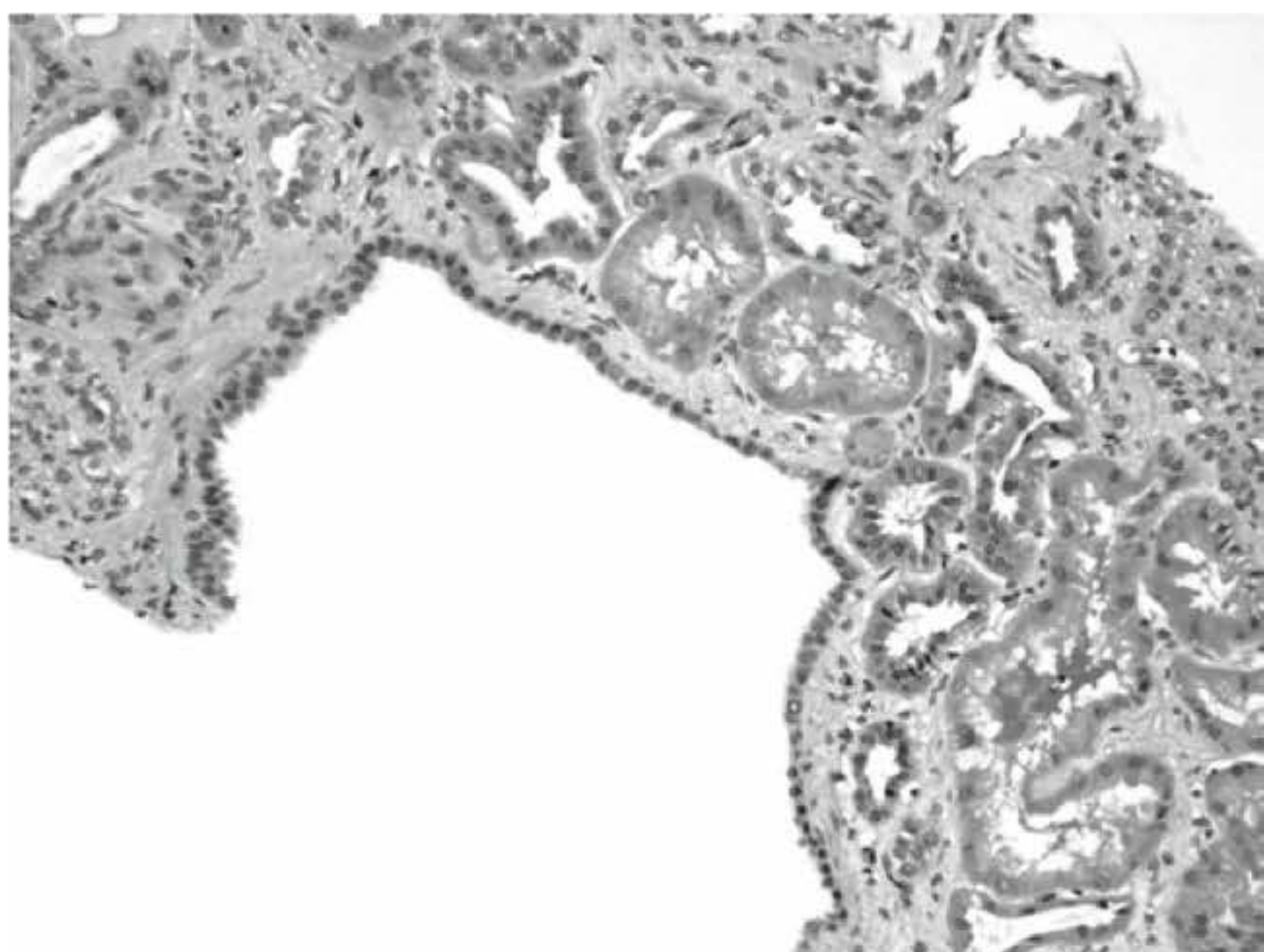
O lítio também é associado à hipercalcemia, tendo sido sugerido que ele induz alterações morfológicas nas glândulas paratireoides, resultando em aumento do volume das glândulas e da secreção do paratormônio (hiperparatireoidismo), promovendo consequentemente a reabsorção óssea e a liberação subsequente de cálcio na corrente sanguínea, resultando em hipercalcemia.

► Achados clínicos

Do ponto de vista patológico, a nefropatia induzida por lítio caracteriza-se pela formação de “microcistos” (cistos tubulares corticais e medulares) nos túbulos contornados distais e dutos coletores (Fig. 37.2). Esse comprometimento tubular distal correlaciona-se clinicamente com o DIN, que se manifesta por poliúria e polidipsia.

A disfunção renal secundária ao uso crônico de lítio é leve a moderada. Entretanto, os pacientes com níveis séricos de creatinina superiores a 2,5 mg/dL por ocasião da apresentação evoluem para a doença renal terminal (DRT) mesmo após a interrupção do lítio. Todavia, nos pacientes com disfunção renal menos grave, a suspensão do lítio leva habitualmente a uma estabilização da função renal.

Foi constatado que a amilorida, um diurético poupador de potássio, reduz a poliúria e bloqueia a captação de lítio nos canais



▲ **Fig. 37.2** Nefrotoxicidade do lítio com microcisto no duto coletor e fibrose intersticial em biopsia renal de homem de 62 anos com insuficiência renal crônica e histórico de 15 anos de ingestão de lítio. Hematoxilina e eosina (ampliado 200 vezes). (Cortesia do Dr. Shane Meehan, Department of Pathology, University of Chicago, EUA.)

de sódio do duto coletor. Diferentemente, embora os diuréticos tiazídicos possam reduzir a poliúria induzida por lítio, também podem provocar depleção do volume intravascular, podendo levar a um aumento da reabsorção de sódio e lítio no túbulo proximal, agravando, assim, a toxicidade aguda por lítio.

▶ Tratamento

Para os pacientes submetidos à terapia de manutenção crônica com lítio, recomenda-se um acompanhamento regular dos níveis séricos de creatinina, da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada e do volume urinário de 24 h. As elevações da creatinina devem levar a uma redução apropriada da dose ou suspensão completa do fármaco.

O período latente médio entre o início da terapia com lítio e o aparecimento de DRT tem sido de 20 anos.

DOENÇA RENAL INDUZIDA POR INIBIDORES DA CALCINEURINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ É comumente observada em receptores de transplante de órgãos sólidos (rim, pâncreas, coração), com características histopatológicas semelhantes às observadas na rejeição crônica.
- ▶ As anormalidades eletrolíticas são comuns, particularmente hiperpotassemia e hipomagnesemia.
- ▶ Patologia: há um padrão “em faixa” de fibrose intersticial focal e atrofia tubular.

▶ Considerações gerais

A ciclosporina e o tacrolimo, que pertencem a uma classe de agentes imunossupressores primariamente denominados inibidores da calcineurina, são comumente utilizados no transplante de órgãos sólidos. A ciclosporina igualmente tem sido usada com frequência no tratamento de várias doenças autoimunes. Esses agentes também provocam insuficiência renal aguda e crônica. A patogenia pode ser atribuída ao efeito predominantemente vasoconstritor dos fármacos sobre a arteríola aferente, causando, assim, isquemia glomerular.

▶ Achados clínicos

Do ponto de vista patológico, a lesão tubulointersticial ocorre em um padrão em faixa, designado “fibrose intersticial em faixa”, acometendo o córtex e a medula. A lesão tubular secundária ao uso dos inibidores da calcineurina pode levar à hiperpotassemia e acidose metabólica hiperclorêmica. Outras anormalidades eletrolíticas observadas consistem em hipomagnesemia, hipofosfatemia e hiperuricemia.

▶ Tratamento

O tratamento da disfunção renal exige uma redução significativa da dose do agente agressor, o que frequentemente se traduz por melhora na TFG. O micofenolato de mofetila e a rapamicina são agentes imunossupressores alternativos que costumam ser utilizados nos receptores de transplante.

É interessante assinalar que a nefropatia induzida por inibidores da calcineurina é rara nos receptores de transplante de medula óssea devido à menor duração e doses mais baixas dos esquemas habituais de tratamento.

NEFROPATIA INDUZIDA PELO ÁCIDO ARISTOLÓQUICO OU NEFROPATIA POR ERVA-CHINESA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A nefropatia pelo ácido aristolóquico é comumente observada entre os usuários da fitoterapia chinesa para a redução do peso.
- ▶ A nefrotoxicidade é habitualmente atribuída ao “ácido aristolóquico”.
- ▶ Patologia: verifica-se fibrose intersticial hipocelular com acentuada atrofia tubular.
- ▶ Há maior incidência dos tumores uroepiteliais.

▶ Considerações gerais

Foram descritas alterações típicas da NIC em mulheres principalmente de meia-idade na Bélgica, que faziam uso de comprimidos de erva-chinesa como parte de um regime de emagrecimento

em 1992. Foi descoberto que o ingrediente ativo responsável é o ácido aristolóquico, não apenas nefrotóxico como também carcinogênico.

► Achados clínicos

É interessante assinalar que os pacientes acometidos apresentavam leituras normais da pressão arterial. Existe uma correlação positiva entre a dose total do ácido aristolóquico e o declínio da TFG.

► Tratamento

Sem tratamento, os pacientes em geral progridem rapidamente para a DRT. Ao exame histopatológico, observa-se a presença de fibrose intersticial hipocelular com acentuada atrofia tubular. Foi constatado que um ciclo curto de esteroides orais diminui a velocidade de progressão da insuficiência renal.

DOENÇA RENAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

Alterações na NIC têm sido associadas ao uso de agentes quimioterápicos, particularmente aqueles com via de excreção predominantemente renal. A NIC induzida por cisplatina parece ser mediada pela maior produção do fator de necrose tumoral (TNF)- α , tendo sido constatado que a pentoxifilina (um inibidor conhecido do TNF- α) pode prevenir essa lesão induzida pela cisplatina. A lesão das áreas tubulointersticiais leva à perda de sal, que pode se apresentar como hipotensão ortostática, bem como hipomagnesemia e hipocalcemia. Outros agentes quimioterápicos que produzem lesão na NIC são a ifosfamida e a carmustina. Os achados de fibrose intersticial e alterações inflamatórias crônicas são muito comuns.

O tratamento consiste em interromper o agente agressor e evitar a coadministração de outros agentes com nefrotoxicidade potencial.

NEFROPATIA AGUDA POR FOSFATO

A nefropatia aguda por fosfato é uma etiologia recém-descrita, comumente observada em pacientes após exposição a soluções orais de fosfato de sódio (SOFs) usadas para limpeza intestinal e preparação para colonoscopia. Caracteriza-se por proteinúria de baixo grau e hiperfosfatemia. Ao exame histopatológico, há evidências de lesão tubular aguda e crônica com edema intersticial, acompanhada de atrofia tubular e fibrose intersticial. A característica distintiva dessa etiologia é a presença de depósitos de fosfato de cálcio em quantidade abundante nos túbulos distais e dutos coletores. Os seguintes fatores predisõem os pacientes à insuficiência renal aguda: depleção de volume, idade avançada, hipertensão, tratamento concomitante com a enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), diuréticos e AINE, elevação dos níveis basais de creatinina ou uso inapropriado de SFSO em indivíduos com doença renal crônica (DRC) subjacente.

As medidas preventivas consistem em hidratação adequada e, possivelmente, suspensão dos ECA, BRA, diuréticos e AINE na

véspera, bem como no dia da colonoscopia. As SFSO devem ser utilizadas com cautela nos idosos.*

METAIS PESADOS

CÁDMIO

A exposição ambiental ou ocupacional prolongada ao cádmio durante anos também leva à NIC e à evolução final para a insuficiência renal. É comum a ocorrência de disfunção tubular proximal, que se apresenta na forma de síndrome de Fanconi, caracterizada por glicosúria, aminoacidúria e proteinúria tubular.

A maior excreção urinária de cádmio é típica. Na atualidade, o tratamento para a nefrotoxicidade do cádmio é basicamente de suporte.

CHUMBO

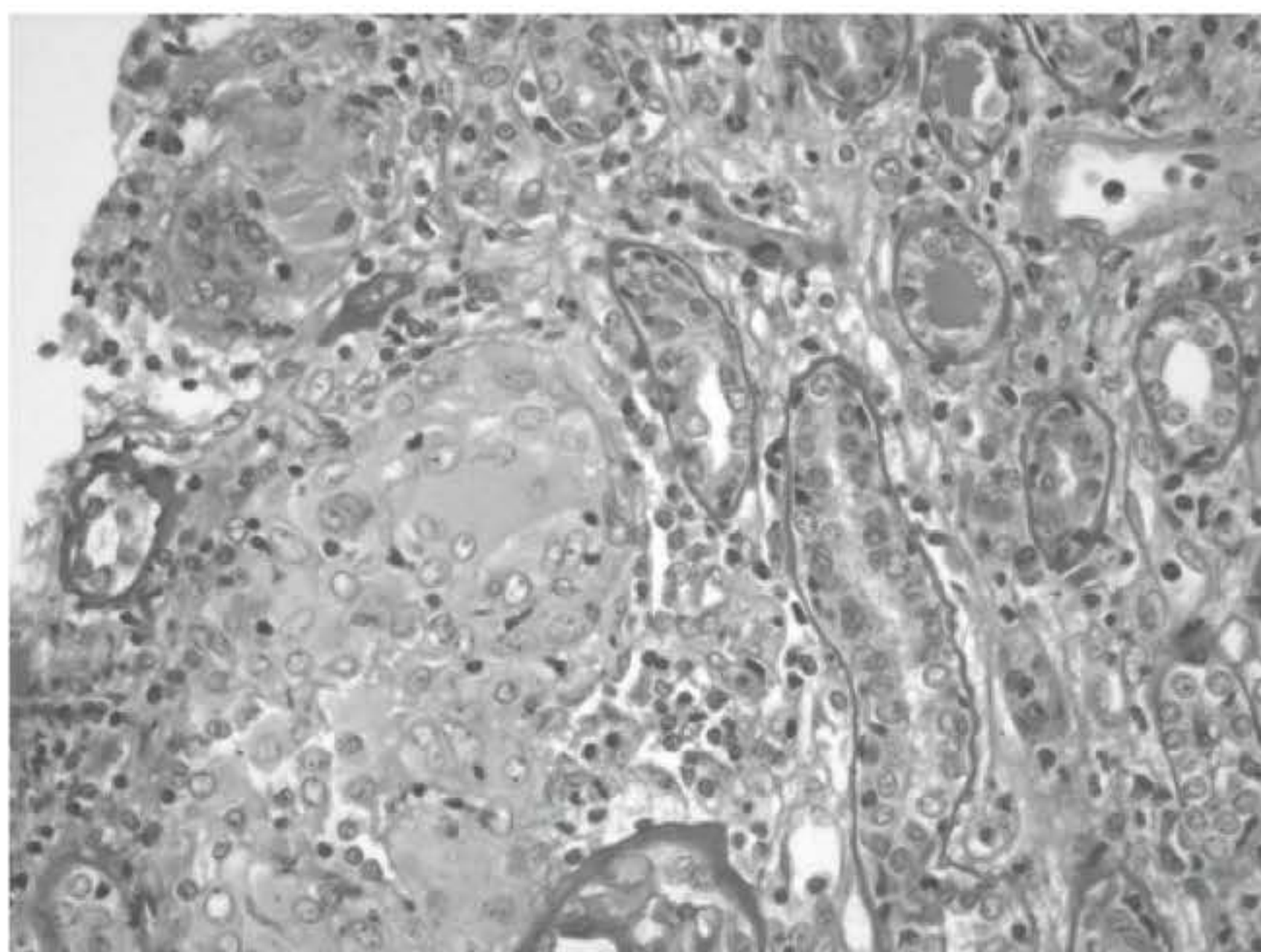
À semelhança do cádmio, as células tubulares proximais tendem a constituir o local de acúmulo do chumbo, levando, assim, a um quadro similar ao da síndrome de Fanconi. A NIC secundária à exposição ao chumbo por vários anos caracteriza-se, no exame histopatológico, por atrofia tubular progressiva e fibrose disseminada, que se traduzem, clinicamente, por um declínio significativo da TFG. Parece existir uma relação inversa entre o nível sérico de chumbo e a função renal, quando estimada pela TFG. A hipertensão também é muito comum.

A nefropatia por chumbo igualmente reduz a excreção urinária do ácido úrico com o consequente desenvolvimento de hiperuricemia e gota. Em contrapartida, a exposição aguda a altos níveis de chumbo caracteriza-se habitualmente pelo início agudo de desconforto abdominal e manifestações de encefalopatia, bem como anemia.

O diagnóstico da nefropatia por chumbo pode ser estabelecido pela maior excreção urinária do chumbo quelado, isto é, após a administração de ácido etilenodiamino tetracético (EDTA). As reservas corporais cumulativas de chumbo são estimadas pelo teste de mobilização do EDTA ou por fluorescência de raios X, que determina o teor de chumbo no osso. No teste de mobilização do EDTA, são administrados 2 g de EDTA por vias intravenosa ou intramuscular, com medição subsequente da excreção de chumbo na urina de 24 h. Um nível de chumbo urinário > 0,6 g/dia é considerado anormal. Uma importante limitação do teste de mobilização do EDTA é que ele não se mostra capaz de mobilizar os depósitos de chumbo no osso. Os níveis reduzidos de aminolevulinato desidrase (ALAD) eritrocitária, em comparação com os níveis de ALAD “restaurados” pela adição de ditiotreitol, podem ser ainda mais eficientes para detectar maior carga corporal de chumbo em pacientes com insuficiência renal crônica.

É importante observar que os níveis séricos de chumbo, apesar de elevados durante uma exposição aguda, não são muito úteis na exposição crônica. A explicação é que, durante a exposição aguda, o chumbo concentra-se nos eritrócitos, os quais pos-

*N.R.T.: no Brasil é comum o uso de preparo do cólon com manitol, o que evita esse problema.



▲ **Fig. 37.3** Inflamação granulomatosa não caseosa em paciente com sarcoidose. Ácido periódico de Schiff (ampliado 400 vezes). (Cortesia do Dr. Shane Meehan, Department of Pathology, University of Chicago, EUA.)

teriormente morrem, com a consequente incursão do chumbo para dentro dos ossos e demais tecidos. A biópsia renal revela achados inespecíficos observados na NIC. O tratamento de escolha consiste na terapia de quelação com EDTA ou succímer oral, que diminui a velocidade de progressão da DRC.

DOENÇAS IMUNOLOGICAMENTE MEDIADAS

SARCOIDOSE

O comprometimento renal na sarcoidose pode ocorrer de diversas maneiras. Com mais frequência, os pacientes apresentam hipercalcemia secundária à maior produção de 1,25-diidroxivitamina D₃ pelos macrófagos ativados nos tecidos granulomatosos característicos. Essa hipercalcemia pode levar a outras manifestações renais, como diabetes insípido nefrogênico, nefrolitíase relacionada com a hipercalciúria e, em alguns casos, insuficiência renal.

A sarcoidose também pode ocorrer como forma de nefrite intersticial com “granulomas não caseosos” associados (Fig. 37.3).

As manifestações tubulares típicas consistem em proteinúria leve, piúria estéril e comprometimento na capacidade de concentrar a urina.

O tratamento consiste na administração de corticosteroides, na dose de 1 mg/kg/dia. Foi relatado que esses fármacos levam à melhora da função renal. Entretanto, com mais frequência, a recuperação é habitualmente incompleta mesmo nos pacientes tratados com esteroides, visto que o comprometimento renal é de longa duração.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Tipicamente, a NIC associada à síndrome de Sjögren ocorre na forma de ATR tipo 1, com hipopotassemia e acidose metabó-

lica tendo hiato aniônico normal. Embora o mecanismo envolvido não tenha sido totalmente elucidado, acredita-se que esteja relacionado com autoanticorpos dirigidos contra a anidrase carbônica II. O tratamento com corticosteroides em altas doses geralmente produz notável melhora da função renal.

SÍNDROME DE NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL COM UVEÍTE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Manifesta-se na forma de insuficiência renal aguda.
- ▶ Afeta comumente mulheres adultas jovens e adolescentes.
- ▶ A “uveíte” que acompanha o processo desenvolve-se em relação à nefrite intersticial subjacente.
- ▶ Patologia: há um predomínio de linfócitos T CD4 e CD8 na biópsia renal.

Considerações gerais

A nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU) foi descrita pela primeira vez em 1975. É habitualmente observada em adolescentes e adultos jovens, com predomínio do sexo feminino, porém sem predileção racial.

Patogenia

A patogenia exata permanece incerta, porém o predomínio de linfócitos T nos tecidos e a possível associação à *Chlamydia* e ao vírus Epstein-Barr sugerem que a hipersensibilidade do tipo tardia e a supressão da imunidade celular podem desempenhar papéis importantes.

Achados clínicos

Clinicamente, os pacientes apresentam sinais e sintomas inespecíficos, isto é, febre, mal-estar, anemia e astenia. Observa-se a ocorrência de uveíte da câmara anterior bilateral, que se manifesta na forma de hiperemia e dor sobre os olhos. Em certas ocasiões, os pacientes queixam-se de turvação da visão e fotofobia. A uveíte pode ocorrer rapidamente até 2 meses antes, de modo simultâneo ao, ou até 14 meses depois, do início da nefrite intersticial, que se apresenta como insuficiência renal aguda.

As manifestações renais consistem em disfunção tubular tanto proximal quanto distal, isto é, proteinúria tubular. Foi observado um aumento da β_2 -microglobulina na urina (um marcador da doença tubulointersticial). A US pode revelar rins aumentados e edemaciados.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico definitivo é estabelecido pela demonstração de achados típicos de nefrite intersticial, isto é, edema tubulointersticial

com infiltração de linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Foi descrito um predomínio de linfócitos T CD4 e CD8, monócitos e macrófagos. Além disso, podem-se observar eosinófilos e granulomas não caseosos.

Os achados anteriormente descritos, associados à relação temporal com a uveíte concomitante, tornam o diagnóstico provável.

Outras causas comuns da doença tubulointersticial com uveíte consistem na sarcoidose e síndrome de Sjögren.

▶ Tratamento

Com frequência, a doença renal sofre resolução espontânea no decorrer de 12 meses sem esteroideoterapia. Entretanto, para os pacientes com doença renal crônica avançada, pode-se administrar prednisona na dose de 1 mg/kg/dia (habitualmente, 40 a 60 mg/dia VO) durante 3 a 6 meses, dependendo da resposta, com redução gradual e subsequente da dose. Observar que esse esquema de esteroide é ligeiramente similar ao administrado aos pacientes com NTIA, exceto que a duração do tratamento é ligeiramente mais prolongada devido às recidivas mais frequentes observadas na NTIU. As manifestações renais podem sofrer resolução espontânea e responder de modo satisfatório a um ciclo de esteroides sistêmicos, mas a uveíte frequentemente possui uma evolução crônica ou recidivante, podendo exigir uma terapia mais agressiva. Para a uveíte, têm sido utilizados corticosteroides tópicos ou sistêmicos.

▶ Prognóstico

Como no caso das outras doenças tubulointersticiais crônicas, existe uma correlação positiva entre o prognóstico e o grau de fibrose intersticial.

NEFRITE INTERSTICIAL HIPOCOMPLEMENTÊMICA IDIOPÁTICA

Essa doença é habitualmente observada em homens idosos, como o próprio nome sugere, e caracteriza-se por menores níveis de C3 e C4 (hipocomplementemia) na ausência de qualquer evidência de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome de Sjögren. A histopatologia revela extensa infiltração tubulointersticial com linfócitos, bem como depósitos de Ig e complemento, achados que sugerem a formação local de imunocomplexos como mecanismo patogênico. O tratamento consiste em glicocorticoides e ciclofosfamida.

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

HIPOXALÚRIA

O oxalato é normalmente excretado por via renal. Entretanto, quando combinado com cálcio, torna-se altamente insolúvel. O produto oxalato de cálcio pode causar nefrolitíase e NTIC. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de cristais birrefringentes positivos (utilizando a microscopia de luz polarizada)

não apenas nos espaços intersticiais como também no lúmen tubular, com inflamação circundante e fibrose intersticial.

É comumente observada nos indivíduos com hiperoxalúria primária autossômica recessiva, podendo os pacientes acometidos apresentar hematúria macroscópica e cólica renal secundária aos cálculos de oxalato. A maioria dos pacientes evolui para o DRT na segunda década de vida. O tratamento recomendado para os que apresentam nefrolitíase recorrente e/ou DRT consiste em transplante combinado de fígado e rim.

A ingestão de etilenoglicol (anticongelante)* e inalação de metoxiflurano (um agente anestésico comumente empregado no passado) constituem outras fontes de oxalato. Ambos provocam insuficiência renal grave e lesão tubulointersticial residual nos que se recuperam.

É interessante assinalar que a ingestão de carambola azeda, peculiar pelo seu teor muito elevado de oxalato, representa outra causa de depósito intersticial agudo de oxalato, levando à nefrite intersticial e, por fim, insuficiência renal.

Na hiperoxalúria entérica, devido à diarreia crônica, existe menor quantidade de cálcio disponível no intestino para a ligação do oxalato. Em consequência, grande parte do oxalato não ligado é reabsorvida e excretada no trato urinário, aumentando, assim, os níveis urinários de oxalato. Além da hiperoxalúria grave, os pacientes também podem apresentar hipocalciúria secundária e hipocitraturia, esta comumente observada nos que se submeteram a procedimentos de ressecção extensa do intestino delgado e derivação jejunoileal.

Os indivíduos que consomem quantidades excessivas de ácido ascórbico também podem desenvolver cálculos de oxalato e NIC, visto que o ácido ascórbico é metabolizado em glioxilato e oxalato.

HIPERURICEMIA/HIPERURICOSÚRIA

Na síndrome da lise tumoral (discutida em mais detalhes no Cap. 13), observa-se a liberação maciça de ácido úrico, contribuindo para a ocorrência de hiperuricemia e hiperuricosúria. Em nível histopatológico, cristais de ácido úrico na urina depositam-se no interstício, levando à atrofia tubular, predomínio de infiltrados inflamatórios intersticiais e, por fim, eventual fibrose.

HIPERCALCEMIA/HIPERCALCIÚRIA

A hipercalemia e a hipercalcúria são discutidas de modo mais pormenorizado nos Caps. 6 e 40.

HIPOPOTASSEMIA CRÔNICA

Em pacientes com distúrbios alimentares que fazem uso abusivo de laxativos e diuréticos, foram descritos níveis cronicamente baixos de potássio. A hipopotassemia crônica apresenta correlações histopatológicas, consistindo em vacuolização das

* N.T.R.: de água de radiador.

células tubulares proximais, dilatação dos espaços intercelulares e cistos medulares que clinicamente se correlacionam com o comprometimento na capacidade de concentração da urina (diabetes insípido nefrogênico), conservação de sal e hipertensão. Entretanto, ainda não se sabe ao certo com que frequência a NIC ocorre secundariamente à hipopotassemia crônica.

OUTRAS CAUSAS

NEFROPATIA ENDÊMICA (DOS BÁLCÃS)

Como o próprio nome sugere, a nefropatia endêmica (NE) (dos Bálcãs) é particularmente endêmica nos denominados estados dos Bálcãs ou da ex-Iugoslávia, Bulgária e Romênia. Ainda não foi identificado nenhum fator etiológico específico; entretanto, em virtude de sua distribuição geográfica, suspeita-se, há muito tempo, de fatores ambientais. Foram também identificados fatores genéticos e relacionados com o sistema imune.

A nefropatia dos Bálcãs é uma forma lenta, porém progressiva, de NTIC que finalmente leva à DRT.

O consumo dietético de ácido aristolóquico (ver discussão anterior sobre a nefropatia por erva-chinesa) tem sido associado a esta doença e seu risco concomitante de câncer de células transicionais.

Clinicamente, uma manifestação característica precoce é a anemia normocítica normocrômica, cujo grau é significativamente desproporcional ao estágio da DRC. Em geral, o exame de urina revela proteinúria leve (foi observado um aumento da β_2 -microglobulina urinária) com poucos eritrócitos e leucócitos. Os pacientes tendem a ser normotensos nos estágios mais iniciais da doença, com eventual progressão para a hipertensão nos estágios mais avançados. Macroscopicamente, os rins podem exibir uma redução simétrica de tamanho.

Importante complicação desta doença consiste no carcinoma uroepitelial que acomete a bexiga ou um ou ambos os ureteres e a pelve renal.

O tratamento é primariamente de suporte.

NEFRITE POR RADIAÇÃO

A nefrite por radiação é classificada em duas categorias com base na apresentação dos sintomas: a nefrite aguda por radiação e nefrite crônica por radiação.

A nefrite aguda por radiação manifesta-se habitualmente depois de 6 a 12 meses de exposição. Em geral, os pacientes apresentam edema, hipertensão (em certas ocasiões, hipertensão acelerada) e proteinúria acentuada. É comum haver anemia normocítica normocrômica secundária à hemólise intravascular (anemia hemolítica microangiopática) que acompanha a insuficiência renal aguda.

Todavia, a nefrite crônica por radiação, que habitualmente se manifesta após 18 meses de exposição, também se caracteriza por proteinúria, hipertensão e evolução da DRC para a DRT.

Embora a patogenia exata permaneça indefinível, acredita-se que a exposição dos rins a > 1.500 a 2.500 rads possa levar à lesão das células endoteliais e edema subsequente, resultando em oclusão vascular, congestão e lesão isquêmica crônica. A radiação também pode causar lesão direta das células epiteliais tubulares. Além disso, os pacientes submetidos à radioterapia para alguma neoplasia maligna subjacente geralmente também recebem quimioterapia concomitante, podendo esta última potencializar os efeitos tóxicos da radiação sobre os rins.

Ao exame histopatológico, além dos achados comuns de atrofia tubular e fibrose intersticial, observa-se um espessamento típico das paredes capilares, que também podem demonstrar “desdobramento”. A interposição de depósitos entre as camadas desdobradas da MBG é perceptivelmente similar à observada na síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), sustentando, por isso, o papel postulado de lesão das células endoteliais, levando à congestão intravascular e lesão isquêmica crônica, conforme sugerido anteriormente.

Nos receptores de transplante de medula óssea tratados com radioterapia, seguida de quimioterapia, isto é, ciclosporina, são também encontrados achados patológicos semelhantes aos observados nas microangiopatias trombóticas em contraposição ao uso de quimioterapia apenas.

A prevenção constitui a única maneira de abordar a nefrite por radiação. Deve-se enfatizar a proteção apropriada dos rins, particularmente nos pacientes com DRC subjacente. Além disso, o fracionamento da dose de irradiação total em várias doses pequenas no decorrer de vários dias também pode ter alguma valia. De forma semelhante, foi também sugerido minimizar a dose de irradiação total.

Para aqueles com nefrite por radiação que desenvolvem hipertensão, um inibidor da ECA constitui o agente anti-hipertensivo recomendável.

Appel GB, Bhat P: Tubulointerstitial diseases. In: *ACP Medicine*. American College of Physicians, 2007.

Braden GL *et al.*: Core curriculum in nephrology: tubulointerstitial diseases. *Am J Kidney Dis* 2005;46(3):560.

Grollman AP *et al.*: Aristolochic acid and the etiology of Balkan (endemic) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(29):12129.

Markowitz GS *et al.*: Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389.

Walker R: Chronic interstitial nephritis. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (editors). Elsevier, 2005.

Infecção do trato urinário

Kamaljit Singh, MD, Sampath Kumar, MD,
Ronald Villareal, MD, e Edgar V. Lerma, MD

38

Nos EUA, as infecções do trato urinário (ITU) são responsáveis por 3,6 milhões de visitas ao consultório médico e por mais de 100.000 internações anualmente. As ITU podem limitar-se ao trato urinário inferior, resultando em *cistite*, ou acometer o trato urinário superior, causando *pielonefrite*. Trata-se de uma distinção importante, visto que a *pielonefrite* pode resultar em lesão parenquimatosa renal, uroseps e morte. As bactérias entéricas ou coliformes são responsáveis pela maioria das ITU, sendo a *Escherichia coli* o micro-organismo mais comumente identificado. As ITU são, ainda, divididas em (1) *ITU não complicadas*, em que não se verificam anormalidades estruturais nem anatômicas do trato urinário, e (2) *ITU complicadas*, em que podem existir anormalidades estruturais ou anatômicas do trato urinário ou predisposição funcional à infecção. Além disso, os micro-organismos nos pacientes com ITU complicadas são frequentemente resistentes a múltiplos fármacos.

Devido a certas características dos indivíduos acometidos, as ITU também podem ser classificadas de acordo com a população afetada, como, por exemplo, mulheres jovens durante a gravidez, homens jovens, pacientes diabéticos etc.

A infecção ascendente a partir da uretra constitui a via mais comum de infecção. O epitélio periuretral é normalmente colonizado por uma flora bacteriana entérica que invade a bexiga, o que provavelmente explica a frequência acentuadamente maior de infecções em pessoas do sexo feminino, cuja uretra é curta e se encontra em estreita proximidade com as áreas vulvar e perianal, aumentando, assim, a probabilidade de contaminação. Embora a maioria das ITU seja causada pela *E. coli*, apenas alguns sorogrupos da *E. coli* (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O75, O150 e O18ab) podem, na verdade, causar infecções. Um fator de virulência importante desses uropatógenos é a presença de fatores de aderência, como as fimbrias tipo 1 ou P, que possibilitam a ligação do micro-organismo às células uroepiteliais. As bactérias multiplicam-se rapidamente na bexiga, podendo seguir o seu trajeto pelos ureteres até a pelve e o parênquima renais, causando, assim, *pielonefrite*.

A disseminação hematogênica para o parênquima renal e/ou bexiga é menos comum, mas também deve ser considerada nas infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus*.

Existem múltiplos fatores de risco para as ITU (resumidos no Quadro 38.1), porém os mais importantes para a cistite aguda em mulheres jovens consistem em atividade sexual recente ou frequente e história de episódios anteriores de cistite.

As ITU são causadas, em sua maioria, por bacilos Gram-negativos entéricos. A *E. coli* é o micro-organismo etiológico mais comumente identificado nos casos de cistite e *pielonefrite* não complicadas. Em um estudo sobre ITU adquiridas na comunidade, nos EUA, a *E. coli* foi isolada de 72% das amostras de urina de mulheres tratadas em ambulatório, de 15 a 50 anos, e em 53% das amostras daquelas com mais de 50 anos. A *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp. e *Proteus mirabilis* foram, depois da *E. coli*, os micro-organismos mais comumente isolados, e observou-se também serem mais frequentes em mulheres idosas. O *Staphylococcus saprophyticus* é comum em mulheres mais jovens e mais sexualmente ativas, respondendo por 5 a 15% dos episódios relatados de cistite aguda; entretanto, estudos recentes mostraram taxas mais baixas de isolamento, de 0,2 a 2%.

Nas ITU recorrentes ou ITU complicadas, a frequência relativa de infecções causadas por outros micro-organismos distintos da *E. coli*, como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., enterococos e estafilococos, aumenta acentuadamente. Micro-organismos antes encontrados com menos frequência estão se tornando cada vez mais reconhecidos como importantes patógenos hospitalares, tais como o *Corynebacterium urealyticum*, *Candida* spp. e *Acinetobacter baumannii*, particularmente nos pacientes com cateteres de demora também recebendo antibioticoterapia prolongada. O *S. aureus* pode ser isolado de pacientes com cateteres urinários de demora, porém deve-se suspeitar de invasão do rim por via hematogênica nos pacientes não cateterizados, particularmente quando se verificam abscessos intrarrenais ou perinéfricos. Os micro-organismos exigentes isolados da urina de mulheres consistem na *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*; todavia, seu papel patogênico permanece incerto. O *Mycobacterium tuberculosis* constitui uma causa importante das ITU crônicas nos países em desenvolvimento.

Quadro 38.1 Fatores de risco para as infecções do trato urinário

Sexo feminino
Infecção anterior do trato urinário
Relação sexual
Falta de circuncisão (crianças e adultos jovens)
Refluxo vesicoureteral
Instrumentação ou cirurgia urológica
Cateterismo uretral
Obstrução do trato urinário, como cálculos, hipertrofia prostática
Bexiga neurogênica
Doença renal policística
Transplante renal
Falta de micção após relação sexual
Uso de espermicida
Uso de diafragma
Gravidez
Grupo socioeconômico de nível mais baixo
Diabetes
Traço falciforme durante a gravidez
Vírus da imunodeficiência humana com alta carga viral
Doença neurológica, p. ex., lesão da medula espinhal
Idade avançada
Deficiência de estrogênio (perda dos lactobacilos vaginais)
Prolapso da bexiga

CISTITE AGUDA NÃO COMPLICADA**FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO**

- ▶ Tríade disúria, polaciúria e urgência.
- ▶ Dor suprapúbica ou lombar.
- ▶ Afebril.
- ▶ Exame de urina positivo.

Considerações gerais

A cistite aguda é uma infecção da bexiga. Trata-se do exemplo clássico de ITU não complicada que costuma afetar mulheres na idade fértil. Estima-se que cerca de 50 a 60% das mulheres adultas terão um episódio de cistite em algum momento da vida. A infecção

é mais comumente causada por bactérias Gram-negativas entéricas. A cistite viral por adenovírus pode ser observada em crianças e, juntamente com vírus BK, pode causar cistite hemorrágica em adultos imunossuprimidos.

Os fatores de risco para a cistite consistem em maior frequência de relações sexuais, uso recente de diafragma com agente espermicida (para contracepção), micção tardia após o coito e história de ITU recente.

Achados clínicos**A. Sinais e sintomas**

Os sintomas de ITU não complicada do trato inferior ou cistite manifestam-se clinicamente pela tríade disúria, polaciúria com pequenas quantidades de urina turva e urgência. Em certas ocasiões, os pacientes queixam-se de urina visivelmente sanguinolenta, sobretudo no fim da micção, e dor suprapúbica ou pélvica. Em geral, não há febre na infecção limitada ao trato urinário inferior. O exame físico é, em geral, inespecífico, porém se indica um exame pélvico se a paciente relata qualquer sintoma de uretrite ou vaginite, como, por exemplo, irritação ou secreção vaginal.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico de ITU inferior baseia-se, com frequência, apenas na história do paciente. A probabilidade de cistite em mulher no âmbito ambulatorial que apresenta disúria e polaciúria sem qualquer secreção vaginal é de cerca de 96%.

O exame microscópico da urina que demonstra piúria (definida por mais de cinco leucócitos por campo de grande aumento) em amostra de urina obtida com técnica asséptica possui alta sensibilidade para infecção (95%), porém especificidade relativamente baixa (71%). A presença de bactérias visíveis na microscopia é mais específica (85 a 95%).

O exame de urina com tira reagente adquiriu maior popularidade por ser rápido e conveniente, particularmente no âmbito ambulatorial. A presença de nitrito ou esterase leucocitária é considerada resultado positivo (sensibilidade de 75% e especificidade de 82%).

A cultura de urina é habitualmente efetuada a partir de amostra de urina do jato médio obtida com técnica asséptica. O critério tradicional de 100.000 bactérias ou unidades formadoras de colônias (ufc/ml) possui alta especificidade, porém sensibilidade de apenas 50%. Em mulheres jovens com sintomas de disúria e polaciúria, a redução do limiar para 1.000 ufc/ml eleva a sensibilidade com redução mínima da especificidade.

C. Exames especiais

Em geral, não há necessidade de exame em mulheres saudáveis e não grávidas com história fortemente positiva de cistite aguda não complicada, podendo iniciar o tratamento presuntivo. Os micro-organismos causadores e seus perfis de sensibilidade antimicrobiana são previsíveis nesse grupo de pacientes. Em mulheres que não apresentam história fortemente positiva ou negativa de ITU, devem-se efetuar exames apropriados. Em

Quadro 38.2 Esquemas orais para a cistite aguda não complicada

Agente antimicrobiano	Dose	Duração (dias)	Categoria de gravidez do U. S. Food and Drug Administration	Efeitos adversos
Sulfametoxazol-trimetoprima (800/160 mg)	1 comprimido a cada 12 h	3	C	Anorexia, náuseas, vômitos, exantema, discrasias sanguíneas, síndrome de Stevens-Johnson
Trimetoprima	100 mg a cada 12 h	3	C	Diarreia, exantema, discrasias sanguíneas, hipersensibilidade, alterações do paladar
Ciprofloxacino	250 mg a cada 12 h	3	C	Cefaleia, tontura, náuseas, diarreia, psicose, ruptura de tendão
Levofloxacino	250 mg a cada 24 h	3	C	Iguais aos do ciprofloxacino
Gatifloxacino	400 mg a cada 12 h	3	C	Iguais aos do ciprofloxacino
Macrocrisais monoidratados de nitrofurantoína	100 mg a cada 12 h	7	B	Anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, anemia hemolítica, hipersensibilidade pulmonar
Amoxicilina-clavulanato	500/125 mg a cada 12 h	7	B	Náuseas, diarreia, exantema, discrasia sanguínea
Cefalexina	250 mg a cada 8 h	7	B	Náuseas, diarreia, exantema, discrasia sanguínea

geral, um exame de urina com microscopia, coloração de Gram e teste rápido da esterase leucocitária (EL) com tira reagente é considerado apropriado. A obtenção de resultado positivo na tira reagente indica alta probabilidade de cistite, podendo prescrever uma terapia empírica sem a necessidade de cultura de urina. Nas mulheres com resultado negativo nas tiras reagentes para urina, deve-se realizar uma cultura de urina, visto que ainda existe uma probabilidade pós-teste de aproximadamente 20% de ITU.

► Diagnóstico diferencial

Como as pacientes com cervicite ou vaginite também podem se queixar de disúria ou frequência urinária, é importante diferenciar a uretrite causada pela *Neisseria gonorrhoea* ou *Chlamydia trachomatis* da vaginite pela *Candida* ou *Trichomonas* spp. A presença concomitante de secreção vaginal copiosa e irritação pode apontar mais para a uretrite ou vaginite. Em certas ocasiões, os sintomas devido à infecção genital pelo herpesvírus simples também podem simular os da cistite. Por conseguinte, é importante obter a história sexual da paciente, incluindo dados sobre novos parceiros sexuais nas últimas semanas, presença de sintomas uretrais no parceiro sexual e ocorrência de irritação ou secreção vaginais.

► Tratamento

Um ciclo de 3 dias de sulfametoxazol-trimetoprima (SMX/TMP) continua sendo o esquema antibiótico de primeira linha apropriado para a maioria das ITU não complicadas em mulheres jovens saudáveis e não grávidas entre 15 e 50 anos, um grupo etário em que as taxas de resistência ao SMX/TMP são as menores (Quadro 38.2). As diretrizes da Infectious Disease Society of America são para o uso do SMX/TMP apenas nas áreas onde as taxas de resistência da *E. coli* mostram-se < 20%, de modo que a decisão quanto ao uso de SMX/TMP deve ser orientada pela

resistência local ao antibiótico. É interessante assinalar que pelo menos 50% das mulheres infectadas por um micro-organismo resistente são tratadas com sucesso com SMX/TMP, podendo-se esperar uma taxa de cura clínica de cerca de 85% mesmo quando as taxas de resistência aproximam-se de 30%. Um ciclo de 3 dias de uma fluoroquinolona — como, por exemplo, levofloxacino, ciprofloxacino ou gatifloxacino — constitui uma alternativa razoável para os pacientes com intolerância ao SMX/TMP ou com fatores de risco de resistência ao SMX/TMP, como uso anterior recente de SMX/TMP, ITU nos últimos 6 meses, idade avançada e ITU recorrentes. Outras alternativas possíveis consistem em um ciclo de 7 dias de um antibiótico β -lactâmico — como, por exemplo, amoxicilina-clavulanato ou nitrofurantoína e cefalosporinas orais. A infecção pelo *S. saprophyticus* deve ser tratada com um ciclo de 7 dias de antibióticos. Tipicamente, a cistite responde com rapidez à antibioticoterapia. Todavia, em situações nas quais um esquema de 3 dias fracassa (devido à persistência dos sintomas ou ocorrência de recidiva em 4 semanas após o término do tratamento), devem-se realizar culturas de urina (para investigar a presença de bactérias resistentes) e exames de imagem, a fim de excluir uma infecção complicada. Nestas situações, recomenda-se um esquema antibiótico de 14 dias.

Cerca de 20 a 30% das mulheres tratadas para a cistite aguda não complicada têm um episódio recorrente, o qual pode ser uma recidiva ou reinfecção. A recidiva é causada por micro-organismo anteriormente sequestrado no rim ou epitélio vesical. Por outro lado, a reinfecção, que constitui a causa mais comum das ITU recorrentes, é provocada por um micro-organismo reintroduzido a partir do reservatório fecal. Quanto maior o tempo transcorrido desde a época da ITU anterior ao aparecimento da ITU recorrente, menor a probabilidade de sua ocorrência. Os fatores de risco identificados consistem em maior frequência de relações sexuais, uso de espermicida, novo parceiro sexual, história de primeira ITU antes dos 15 anos (independentemente da causa), bem como história materna de ITU.

A profilaxia contínua ou pós-coito pode ser usada eficazmente para o tratamento das mulheres que apresentam ITU; é uma opção para mulheres com infecções recorrentes frequentes, como, por exemplo, pelo menos duas infecções sintomáticas durante um período de 6 meses ou três ou mais infecções em 1 ano. A profilaxia contínua com administração diária ou 3 vezes/semana de SMX/TMP (400/80 mg), TMP isoladamente (100 mg) ou nitrofurantoína (50 mg) diminui as recidivas em 95%. Em geral, a profilaxia contínua deve ser prescrita inicialmente durante 6 meses a 1 ano. A profilaxia pós-coito é uma alternativa para as mulheres que relatam forte associação com as relações sexuais. Foi constatado que os mesmos esquemas antibióticos profiláticos, administrados após uma relação sexual, evitam os episódios de infecção sintomática. As mulheres que preferem não fazer uso de profilaxia contínua ou não sexualmente ativas podem fazer um autotratamento com um ciclo curto de fluoroquinolona ou SMX/TMP ao aparecimento dos primeiros sintomas.

PIELONEFRITE AGUDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- ▶ Calafrios.
- ▶ Dor lombar ou hipersensibilidade no ângulo costovertebral.
- ▶ Cultura de urina positiva.

▶ Considerações gerais

A pielonefrite é uma infecção que acomete o trato urinário superior, mais especificamente o rim e a pelve renal. Em geral, os episódios são considerados, em sua maioria, não complicados. A microbiologia da pielonefrite assemelha-se à cistite, com predomínio de bactérias Gram-negativas entéricas, como a *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus* spp. Entre os micro-organismos Gram-positivos, as espécies de *Enterococcus* são as mais comumente isoladas.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A pielonefrite aguda não complicada é frequentemente sugerida por febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ com ou sem calafrios) e dor no flanco ou lombar. Os sintomas associados incluem os da cistite, bem como náuseas e vômitos, que podem ser proeminentes. Nos pacientes idosos, os sintomas de infecção do trato urinário superior são frequentemente atípicos, como, por exemplo, dor abdominal, alteração do estado mental, podendo sugerir outros diagnósticos que não uma ITU. O exame físico é significativo para a febre e taquicardia. Pode haver hipersensibilidade do ângulo

costovertebral à palpação. Nos pacientes em estado crítico, podem-se observar parâmetros de sepse, como, por exemplo, hipotensão.

O diagnóstico de pielonefrite aguda deve ser estabelecido em bases clínicas, pautado na presença de sinais e sintomas característicos juntamente com evidências laboratoriais concomitantes de ITU, conforme já discutido.

B. Achados laboratoriais

Pode ocorrer leucocitose com desvio para a esquerda (predomínio de bastões) no hemograma completo ou leucopenia na presença de urosepse grave. A coloração de Gram realizada em amostra de urina não centrifugada é valiosa para orientar a escolha imediata dos antibióticos empíricos. Uma cultura de urina e um antibiograma para uropatógenos antes da instituição do tratamento devem ser realizados rotineiramente em mulheres com pielonefrite aguda. As culturas de sangue periférico podem ser positivas, sendo indicadas para as mulheres que apresentam pielonefrite moderada a grave, bem como a todos os pacientes hospitalizados. Ao exame histopatológico, são observados achados compatíveis com a nefrite intersticial, como edema focal e predomínio de células polimorfonucleares e linfócitos invadindo o interstício tubular.

▶ Diagnóstico diferencial

Em certas ocasiões, os pacientes podem queixar-se de dor que se irradia para a virilha, sugerindo cálculo renal, ou de dor no rim referida para o epigástrio ou os quadrantes inferiores, sugerindo doença da vesícula biliar, pancreatite ou apendicite. Os pacientes idosos podem relatar sintomas de polaciúria e incontinência que podem não estar relacionados à ITU, como, por exemplo, os decorrentes de diverticulite. Além disso, frequentemente é difícil obter um relato de sintomas de ITU em adultos mais idosos devido à demência subjacente ou uso de cateteres urinários de demora. Convém assinalar que os pacientes com ITU na presença de cateter urinário de demora habitualmente não apresentam sintomas do trato inferior, mas pode haver febre e bacteriúria. Pode-se estabelecer um diagnóstico incorreto de urosepse na ausência de sintomas urinários, devido à presença de bacteriúria, comum nesta população.

▶ Tratamento

As mulheres saudáveis e não grávidas que apresentam pielonefrite aguda não complicada poderão ser tratadas em ambulatório se não tiverem sinais de toxicidade sistêmica e forem capazes de tomar antibióticos orais. Para essas pacientes, recomenda-se um ciclo de 14 dias de uma fluoroquinolona. Todavia, as mulheres com sintomas leves podem ser tratadas com um ciclo de 7 dias de fluoroquinolona por via oral. As pacientes incapazes de manter uma hidratação oral ou tomar medicamentos, que exibem pouca adesão ao tratamento ou têm situações sociais incertas, ou, ainda, apresentam infecção complicada ou sinais de toxicidade sistêmica devem ser internadas para administração inicial de antibióticos por via parenteral. As fluoroquinolonas por via intravenosa ou uma cefalosporina de amplo espectro

com ou sem aminoglicosídeo, ertapeném ou piperacilina-tazobactam proporcionam uma cobertura adequada contra os prováveis patógenos. Para as infecções suspeitas pela *P. aeruginosa*, deve-se considerar o uso de um antibiótico antipseudomonas, como ceftazidima, cefepima, imipeném-cilastatina ou meropeném com ou sem aminoglicosídeo. Os antibióticos podem ser ajustados depois de identificado o micro-organismo infectante e estabelecida sua sensibilidade. Em geral, são necessários 14 dias de antibioticoterapia. As pacientes que inicialmente receberam antibióticos intravenosos podem passar para antimicrobianos orais após a melhora clínica (Quadro 38.3).

► Prognóstico

As pacientes com pielonefrite aguda não complicada respondem habitualmente à antibioticoterapia em 48 a 72 h; as que não respondem nesse intervalo de tempo ou cuja condição se agrava com antibioticoterapia apropriada devem ser reavaliadas, repetindo as culturas de urina e hemoculturas para determinar se houve aparecimento de resistência ou emergência de um organismo etiológico diferente. A avaliação do trato urinário superior com exames de imagem, como ultrassonografia (US) ou tomografia computadorizada (TC), pode ser necessária. A TC constitui o exame de imagem preferido em virtude de sua maior sensibilidade (em comparação com a US) na detecção de anormalidades anatômicas e estruturais do trato urinário, as quais podem consistir em abscessos perinéfricos e intrarrenais, bem como pielonefrite enfisematosa, que podem exigir uma avaliação urológica.

A. Infecção do trato urinário complicada

A ITU complicada é definida como infecção que ocorre em paciente com anormalidade estrutural ou funcional que reduz a eficácia da terapia antimicrobiana. As crianças e homens com ITU, bem como as infecções hospitalares ou adquiridas em asilos

e infecções que ocorrem em aloenxerto renal devem ser consideradas complicadas. Esses pacientes correm maior risco de bacteriemia e sepse, formação de abscessos perinéfricos e intrarrenais, assim como pielonefrite enfisematosa.

Convém assinalar que, por definição, a presença de um micro-organismo resistente não significa necessariamente que a ITU seja “complicada”. Com efeito, mesmo na presença de um micro-organismo resistente, a duração e o prognóstico da doença devem permanecer inalterados, contanto que seja administrada a antibioticoterapia apropriada. De forma semelhante, o sexo masculino ou a idade avançada de um indivíduo não significam necessariamente uma ITU “complicada”.

As ITU hospitalares são frequentemente causadas por micro-organismos resistentes a múltiplos fármacos, por conseguinte é importante obter dados das culturas antes de iniciar uma terapia antimicrobiana específica. A terapia empírica para doenças leves a moderadas pode consistir em uma fluoroquinolona. Para os casos de doença grave, deve-se usar um antibiótico parenteral, pelo menos no início (ver o Quadro 38.3). Os pacientes podem passar para os antimicrobianos orais após haver melhora clínica. Em geral, são necessários pelo menos 10 a 14 dias de terapia.

B. Infecções do trato urinário em homens

No passado, as ITU nos homens eram consideradas “complicadas”. Entretanto, publicações recentes mostraram que os homens com sintomas de ITU, na ausência de anormalidades estruturais ou anatômicas do trato urinário, podem ser classificados como portadores de ITU “não complicada”, devendo ser candidatos a ciclos mais curtos de antibióticos em comparação com pacientes que apresentam ITU complicada.

Os fatores de risco para as ITU em homens consistem em coito anal, falta de circuncisão e parceira sexual com colonização vaginal por *E. coli*.

Quadro 38.3 Esquemas parenterais para a pielonefrite aguda não complicada¹

Agente antimicrobiano	Dose	Categoria de gravidez do U. S. Food and Drug Administration	Efeitos adversos
Levofloxacino	500 mg a cada 24 h	C	Cefaleia, tontura, náuseas, diarreia, psicose, ruptura de tendão
Ciprofloxacino	400 mg a cada 12 h	C	Iguais aos do levofloxacino
Ceftriaxona	1 g a cada 24 h	B	Náuseas, diarreia, exantema, discrasia sanguínea
Ceftazidima	1 a 2 g a cada 8 h	B	Iguais aos da ceftriaxona
Cefepima	1 a 2 g a cada 12 h	B	Iguais aos da ceftriaxona
Piperacilina-tazobactam	3,375 g a cada 6 h	B	Iguais aos da ceftriaxona
Ertapeném	1 g a cada 24 h	C	Iguais aos da ceftriaxona
Imipeném	500 mg a cada 6 h	B	Iguais aos da ceftriaxona
Meropeném	1 g a cada 8 h	B	Iguais aos da ceftriaxona
Gentamicina	3 a 5 mg/kg/24 h	D	Ototoxicidade, tontura, nefrotoxicidade

¹Passar para o esquema oral a fim de completar o ciclo de terapia de 14 dias.

O tratamento deve consistir em um esquema de 7 dias de SMX/TMP, trimetoprima ou fluoroquinolona. Deve-se obter uma cultura de urina antes de iniciar o tratamento, e deve-se investigar a presença de sinais e sintomas de prostatite.

C. Infecção do trato urinário associada ao uso de cateter

A ITU associada a cateter (ITUAC) constitui a causa mais comum das infecções hospitalares nos EUA, sendo também considerada a fonte mais comum de septicemia Gram-negativa em hospitais. Entretanto, a ITUAC afeta não apenas pacientes hospitalizados mas também os que vivem em instituições de cuidados prolongados. Idade avançada, grau crescente de doença subjacente e duração do cateterismo constituem fatores de risco específicos para a ITU em pacientes com cateteres de demora, frequentemente usados em diversas situações clínicas, como pacientes com demência, lesões da medula espinhal, anormalidades de desenvolvimento e outras incapacidades físicas ou neurológicas que residem em instituições de cuidados prolongados.

Em sua maioria, os pacientes com ITU associada a cateter tendem a ser assintomáticos, não devendo receber terapia antimicrobiana. Entretanto, cerca de 10 a 25% desses pacientes desenvolvem sinais e sintomas de infecção, constituindo, pois, um grupo que necessita de cobertura antibiótica.

A piúria é mais comum em pacientes com cateteres vesicais de demora, podendo ser observada independentemente de o paciente acometido ter ou não sintomas, tornando-a clinicamente insignificante. A piúria não deve ser usada para orientar a decisão quanto ao início da antibioticoterapia.

Os pacientes sintomáticos (com febre ou hipotermia, hipotensão, hipoglicemia ou hiperglicemia ou nível alterado de consciência) devem ser tratados com agentes antimicrobianos como recomendado para o tratamento das ITU complicadas.

O cateter vesical de demora constitui um modo comum de introduzir a infecção no trato urinário. Por conseguinte, a prevenção é fundamental. A colocação de um cateter deve ser evitada, a não ser que absolutamente necessária, e deve-se proceder à sua remoção tão logo possível. A triagem da urina 48 h após a remoção do cateter é altamente recomendada. Os cateteres devem ser substituídos quando infectados. As infecções relacionadas com o uso de cateter são classificadas como ITU “complicadas”. Deve ser enfatizada a importância de reavaliar a real necessidade de usar um cateter urinário.

D. Candidúria ou fungúria

O aparecimento de *Candida* na urina constitui uma complicação cada vez mais comum dos cateteres de demora, particularmente para os pacientes na UTI, que recebem antibióticos de amplo espectro ou apresentam diabetes subjacente. Para a maioria dos pacientes, o isolamento de *Candida* spp. da urina representa apenas uma colonização. Os fatores de risco para a candidúria consistem no uso crônico de cateter urinário de demora, administração de antibióticos e idade avançada.

Nos pacientes assintomáticos, a remoção do cateter urinário resulta na erradicação da infecção em até 40% dos casos. As diretrizes

recentemente publicadas da Infectious Disease Society of America sobre o tratamento da candidíase advertem contra o tratamento dos pacientes com candidúria assintomática. O tratamento antibiótico deve ser reservado aos que apresentam sintomas (febre com ou sem sintomas de cistite) e deve consistir em fluconazol oral, 200 mg/dia durante 7 a 14 dias, juntamente com a remoção do cateter urinário, quando possível. Nos pacientes gravemente enfermos com pielonefrite e fungemia, o tratamento sistêmico com fluconazol, 6 mg/kg/dia, ou anfotericina B, 0,6 mg/kg/dia, constitui uma opção. As formulações lipossômicas menos nefrotóxicas de anfotericina B são reservadas aos pacientes com insuficiência renal.

E. Bacteriúria assintomática

Como o próprio nome sugere, a bacteriúria assintomática é uma bacteriúria significativa, de ≥ 100.000 ufc/ml em duas culturas de urina sucessivas em mulheres assintomáticas ou em uma única cultura em homens assintomáticos ou de uma amostra de urina cateterizada. A bacteriúria assintomática é comum em mulheres e homens idosos, sendo observada em cerca de 25 a 50% das mulheres idosas tratadas no ambulatório e em 15 a 40% dos homens em instituições de cuidados prolongados. Devido a essa alta prevalência no idoso é que não se faz possível diagnosticar uma ITU com base apenas em uma cultura de urina positiva. Embora ocorra infecção sintomática em poucos desses pacientes, tais complicações são raras, não parecendo justificar uma triagem nem o uso rotineiro de antibióticos para tratamento ou prevenção. O tratamento da bacteriúria assintomática é recomendado em apenas três situações: em mulheres grávidas, pacientes de ambos os sexos antes de cirurgia urológica (envolvendo a ruptura da mucosa) e após transplante renal. O tratamento da bacteriúria assintomática em pacientes com neutropenia ou indivíduos imunossuprimidos, como receptores de transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea (exceto transplantes renais), não é atualmente recomendado, visto que ainda não se dispõe de evidências clínicas para sustentar esta conduta. Em mulheres diabéticas, estudos clínicos de grande porte mostraram que não há diferença no intervalo de tempo para o aparecimento da primeira ITU sintomática entre as pacientes com bacteriúria assintomática tratadas e aquelas que não receberam tratamento.

F. Infecção do trato urinário durante a gravidez

A prevalência de infecções do trato urinário durante a gravidez é de 4 a 7%. A triagem e o tratamento precoces da bacteriúria assintomática durante a gravidez resultam em desfechos mais satisfatórios em comparação com a ausência de tratamento ou o uso de placebo. Já foi bem estabelecido que existe uma relação direta entre a ITU sintomática e o parto prematuro, sendo o risco de complicação maior com a pielonefrite do que com a cistite.

Nem a cistite aguda não complicada nem a bacteriúria assintomática demonstraram ser mais comuns em mulheres grávidas quando comparadas com as não grávidas. Entretanto, estudos realizados demonstraram que a predileção pela evolução para a pielonefrite é significativamente acelerada na população

de gestantes, o que provavelmente está relacionado com alterações anatômicas ou estruturais, bem como funcionais, que ocorrem no trato urinário das gestantes. Essa ameaça tanto para a mãe quanto para o feto faz com que o estabelecimento do diagnóstico e do tratamento imediatos das ITU seja particularmente importante.

As recomendações para o acompanhamento pré-natal incluem a triagem para a bacteriúria assintomática com 16 semanas de gestação.

Por conseguinte, as mulheres grávidas com bacteriúria significativa ou cistite sintomática devem receber 7 dias de terapia antibacteriana. Os micro-organismos isolados assemelham-se aos observados em mulheres não grávidas, sendo a *E. coli* o micro-organismo mais comum, seguido do *S. saprophyticus*, *Streptococcus* do grupo B, *Klebsiella* spp. e outros bacilos Gram-negativos entéricos. As opções terapêuticas consistem em amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoína, uma cefalosporina oral ou fosfomicina em dose única. A pielonefrite durante a gravidez deve ser tratada com um antibiótico parenteral até o paciente permanecer afebril por 24 h, seguido de um ciclo de 10 a 14 dias de tratamento. A bacteriúria assintomática durante a gravidez deve ser tratada sempre, visto que 30 a 40% das pacientes desenvolvem ITU sintomática e pielonefrite. A gestante com ITU recorrentes deve fazer profilaxia pós-coito com uma cefalosporina ou nitrofurantoína. Deve-se evitar o uso de sulfonamidas no primeiro e terceiro trimestres de gravidez. As quinolonas também devem ser evitadas durante a gravidez.

G. Infecções do trato urinário em pacientes diabéticos

A incidência de cistite aguda não complicada e de bacteriúria assintomática apresenta-se maior em mulheres diabéticas em comparação com as não diabéticas. Em pacientes hospitalizadas, a incidência da pielonefrite nas pacientes diabéticas também é mais alta, o que é atribuído a função vesical deficiente, como, por exemplo, bexiga neurogênica secundária à neuropatia autônoma, e cateterismo vesical.

Além disso, os pacientes diabéticos também estão predispostos à pielonefrite enfisematosa. Trata-se de infecção necrosante e fulminante que acomete o parênquima renal e o tecido perirrenal, causada por micro-organismos formadores de gás, como a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *P. mirabilis*. A patologia habitual consiste em necrose papilar, causando obstrução. Verifica-se diabetes em mais de 90% dos pacientes que podem apresentar algum grau de obstrução do trato urinário.

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de gás no trato urinário em associação com ITU. A TC constitui a modalidade de escolha, visto que a localização acurada do gás correlaciona-se com o prognóstico.

A pielonefrite enfisematosa pode ser dividida em quatro categorias de prognóstico, dependendo da localização do gás no trato urinário:

1. Gás apenas no sistema coletor.
2. Gás no parênquima renal sem extensão extrarrenal.
3. Extensão perinéfrica do gás.
4. Pielonefrite enfisematosa bilateral.

A terceira e quarta categorias exigem intervenção cirúrgica, como, por exemplo, possível nefrectomia combinada com antibioticoterapia apropriada. Além disso, tais categorias estão associadas a elevada taxa de mortalidade. Para as duas primeiras categorias, a drenagem percutânea e o alívio da obstrução do trato urinário, combinados com uma cobertura antibiótica apropriada, devem ser suficientes.

A terapia clínica como única modalidade de tratamento está associada à taxa de mortalidade de 60 a 80%.

PROSTATITE

O termo prostatite refere-se a várias condições diferentes, tanto infecciosas quanto não infecciosas. Ocorre prostatite em cerca de 2 a 10% dos homens durante a vida. A microbiologia da prostatite consiste em bacilos Gram-negativos: *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, bem como raramente enterococos e *S. aureus*. Acredita-se que seja secundária ao refluxo de urina infectada da uretra para os dutos prostáticos. Os cálculos prostáticos podem atuar como nicho para os micro-organismos infectados, podendo também contribuir para a resistência aos antibióticos.

Um esquema de classificação foi introduzido pelos National Institutes of Health para distinguir várias síndromes de prostatite com base na presença ou ausência de piúria e de infecção comprovada por cultura. Esse esquema de classificação divide a prostatite em quatro categorias:

1. Prostatite bacteriana aguda: sinais e sintomas de prostatite, habitualmente com culturas do trato urinário positivas.
2. Prostatite bacteriana crônica: infecção bacteriana crônica ou recorrente da próstata ou do trato urinário.
3. Síndrome de dor pélvica crônica ou prostatite não bacteriana crônica: desconforto pélvico de mais de 3 meses de duração com ou sem piúria e culturas de amostras da próstata ou do trato urinário negativas.
4. Prostatite inflamatória assintomática: presença de piúria nas secreções ou tecidos prostáticos com ausência de sintomas clínicos.

PROSTATITE BACTERIANA AGUDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Febre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Dor perineal.
- Próstata hipersensível.
- Cultura de urina positiva.

► Considerações gerais

A prostatite bacteriana aguda resulta de infecção ascendente a partir da uretra. Com frequência, os pacientes apresentam ITU

concomitante. A maioria dos casos deve-se a bactérias Gram-negativas entéricas, como a *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus* spp.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em geral, os pacientes apresentam febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ com ou sem calafrios), desconforto perineal e queixas urinárias, como, por exemplo, disúria, polaciúria ou retenção urinária. Os pacientes podem queixar-se também de dor pélvica ou lombar. O exame físico é significativo pela próstata extremamente hipersensível e edematosa. Nos pacientes com suspeita de prostatite aguda, a massagem da próstata é absolutamente contraindicada, visto que pode atuar como meio de precipitar uma bacteriemia. Pode-se verificar sepse com hemoculturas positivas nos pacientes gravemente enfermos.

B. Achados laboratoriais

O hemograma completo pode revelar leucocitose com desvio para a esquerda. O exame de urina apresenta-se anormal, com piúria, e as culturas de urina são habitualmente positivas. As culturas de sangue periférico também podem ser positivas.

► Diagnóstico diferencial

Nos pacientes com queixas urinárias proeminentes e bacteriúria, o diagnóstico de prostatite pode ser confundido com o de pielonefrite. É também importante diferenciar os pacientes com uretrite ou epididimoorquite causada por *N. gonorrhoea* ou *C. trachomatis*. Deve-se obter a história sexual, incluindo informações sobre secreção uretral.

► Tratamento

A escolha do antibiótico deve ser orientada pelos resultados das culturas de urina e do antibiograma. Os antibióticos empí-

ricos apropriados consistem em uma fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacino, 500 mg a cada 12 h, ou levofloxacino, 500 mg 1 vez/dia), ou SMX/TMP (comprimido de dupla concentração a cada 12 h). São necessárias 4 a 6 semanas de antibioticoterapia para evitar a prostatite bacteriana crônica. Os pacientes muito enfermos para receber tratamento oral ou que têm sepse à apresentação devem ser hospitalizados para tratamento parenteral inicial (quinolonas por via intravenosa com ou sem aminoglicosídeo). O cateterismo uretral é contraindicado aos pacientes com obstrução do fluxo urinário, e deve-se realizar uma cistostomia suprapúbica percutânea, se necessário. Os antibióticos parenterais podem ser substituídos por antimicrobianos orais após a melhora clínica para completar um ciclo de 4 a 6 semanas de terapia. Deve-se repetir a cultura de urina a fim de assegurar a erradicação da infecção.

Os pacientes com prostatite bacteriana aguda respondem habitualmente à antibioticoterapia em 72 h; os que não respondem devem realizar uma consulta urológica, devendo efetuar ultrassonografia transretal (USTR) ou TC para excluir a presença de abscessos prostáticos, os quais exigem habitualmente drenagem cirúrgica para a sua cura.

Kravchick S *et al.*: Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int* 2004;93:93.

Nicolle LE *et al.*: Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643.

Pappas PG *et al.*: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161.

Scholes D *et al.*: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005;142(1):20.

Wilson ML, Gaido L: Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1150.

Zhanel GG *et al.*: Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:380.

Nefropatia de refluxo

39

Hiep T. Nguyen, MD, e Emil A. Tanagho, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Lesão cicatricial do rim associada ao refluxo intrarrenal de urina infectada (nefropatia adquirida associada ao refluxo).
- ▶ Nefropatia congênita associada ao refluxo vesicoureteral (RVU), porém na ausência de infecção.
- ▶ Nefropatia associada ao RVU e comprometimento do fluxo urinário (RVU secundário).

▶ Considerações gerais

A. Aspectos demográficos

1. Nefropatia de refluxo adquirida — Estima-se que a incidência geral do RVU primário na população seja de 0,4 a 1,8%. Em crianças que apresentam infecção do trato urinário (ITU) com febre, a incidência do RVU aumenta significativamente para 12 a 50%. Cerca de 30 a 60% das crianças com RVU têm cicatrizes renais formadas por ocasião do diagnóstico. Além disso, 12% das crianças com RVU e rins normais desenvolvem lesão cicatricial do rim independentemente do tratamento clínico ou cirúrgico. Nas crianças pequenas, a nefropatia de refluxo adquirida é mais comum nas meninas do que nos meninos, com uma razão de 4 para 1, semelhante à prevalência sexual observada em pacientes com RVU diagnosticado após avaliação para ITU. Nas crianças de mais idade, a incidência de nefropatia de refluxo torna-se equivalente em ambos os sexos, porém os meninos parecem ser mais gravemente acometidos. Nos adultos, a nefropatia bilateral é mais comum nos homens do que nas mulheres.

2. Nefropatia de refluxo congênita — Com o advento da ultrassonografia pré-natal rotineira, muitas crianças com RVU são detectadas antes da ITU. Segundo estimativas, a incidência de RVU em pacientes com diagnóstico pré-natal de hidronefrose é

de aproximadamente 15 a 20%. Diferente da prevalência sexual do RVU diagnosticado após uma ITU, o RVU detectado durante uma avaliação para hidronefrose pré-natal é mais comum no sexo masculino do que no feminino. Estima-se que 30 a 50% dessas crianças apresentem anormalidades renais, como diminuição de tamanho, características dismórficas ou achados nos exames de imagem semelhantes à lesão cicatricial renal. O grau de anormalidades renais correlaciona-se com a crescente gravidade do refluxo.

B. Incidência global de anormalidades renais

Independentemente de o RVU ser diagnosticado após uma ITU ou durante a avaliação para hidronefrose pré-natal, as anormalidades e cicatrizes renais são comuns por ocasião do diagnóstico. Foi constatada a existência de nefropatia de refluxo em 27% dos pacientes com RVU por ocasião da apresentação. Entre as crianças com menos de 1 ano, 20% apresentaram anormalidades difusas, e 5% tiveram anormalidades focais. Nas crianças de 1 a 5 anos, o mesmo percentual exibiu anormalidades difusas, porém 16% apresentaram anormalidades focais. De forma semelhante, em crianças com mais de 5 anos, o número de pacientes com anormalidades renais difusas foi constante, de 18%, e 20% apresentaram anormalidades focais. A observação de rins dismórficos foi mais comum em crianças com menos de 1 ano por ocasião da avaliação, e a lesão cicatricial focal do rim foi observada mais comumente em crianças de mais idade. Nas crianças com menos de 1 ano, a razão entre sexo masculino e sexo feminino com nefropatia de refluxo foi de 1,6:1. Em contrapartida, a razão passou para 1:4 em crianças com mais idade.

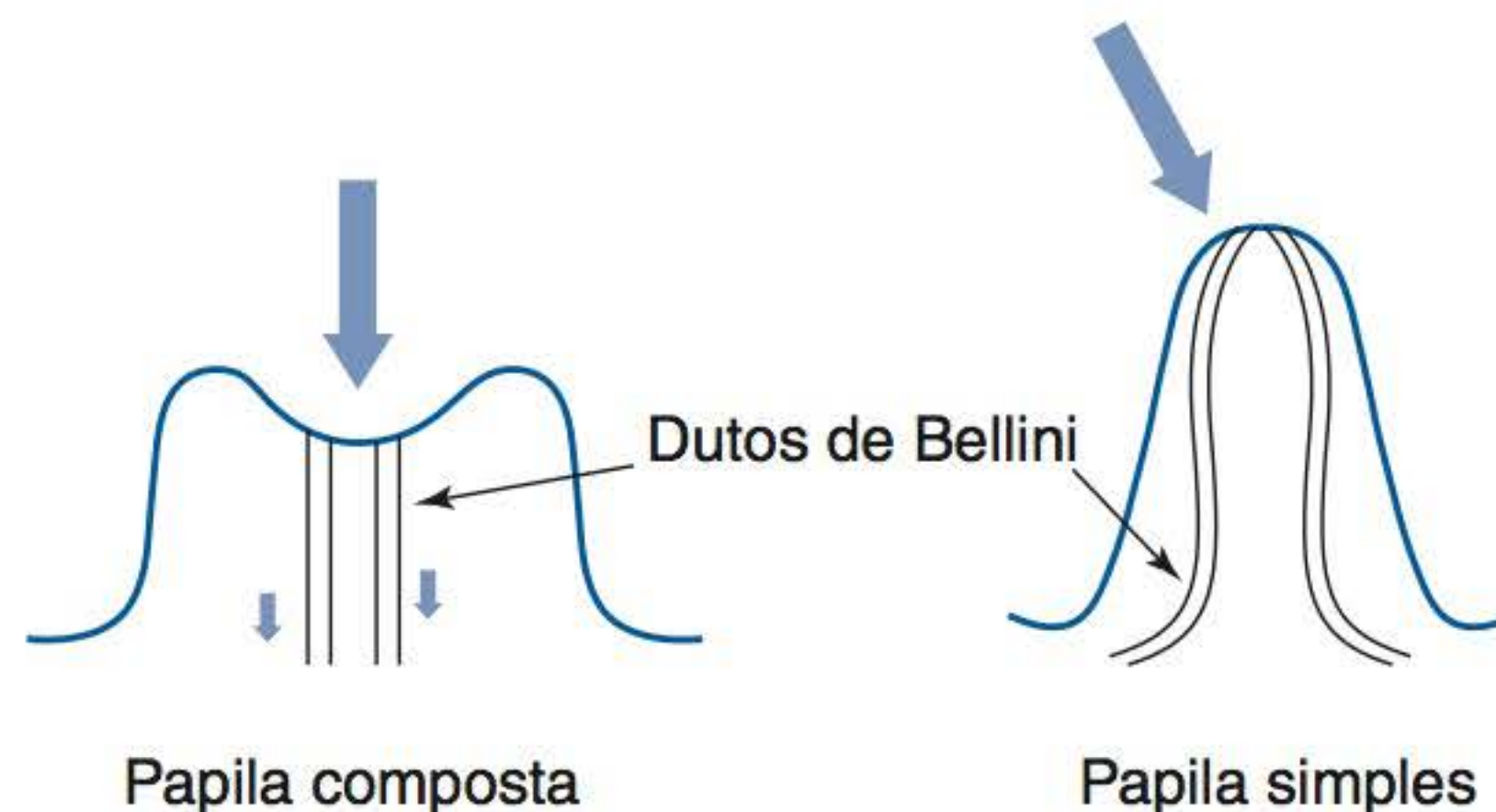
O risco de lesão cicatricial do rim é maior em crianças com menos de 1 ano; a nefropatia de refluxo raramente ocorre depois dos 5 anos. Foram observadas novas cicatrizes em 24% das crianças com menos de 2 anos, porém em apenas 10% das crianças entre 2 e 4 anos e 5% das crianças com mais de 5 anos. Esses achados sugerem a suscetibilidade do rim em desenvolvimento à lesão por refluxo de urina infectada.

► Patogenia

A. Nefropatia de refluxo adquirida

1. Refluxo intrarrenal — A cicatriz renal adquirida resulta de episódio(s) repetido(s) de pielonefrite aguda causada por urina infectada na presença de RVU. O refluxo intrarrenal permite o fluxo retrógrado da urina para os dutos coletores e a periferia renal (Fig. 39.1); possibilita a transmissão direta da pressão vesical para a pelve renal, expondo os túbulos renais a pressões anormais; além disso, expõe o parênquima renal à urina que se encontra na bexiga, o que pode ter alguns efeitos tóxicos sobre as células renais. O aspecto mais importante é o fato de que o refluxo intrarrenal proporciona um meio de acesso dos patógenos urinários ao parênquima renal.

A lesão cicatricial renal tende mais a ocorrer nas regiões dos polos dos rins, o que está relacionado com a variação observada na morfologia das papilas renais. Durante o desenvolvimento renal, são formados diferentes tipos de papila. Surgem papilas compostas quando duas ou mais papilas individuais se unem. Esse tipo de papila é habitualmente encontrado nos polos renais, e as papilas simples são frequentemente observadas nos outros segmentos dos rins. As pontas das papilas projetam-se na pelve renal e proporcionam uma ação valvar contra o fluxo retrógrado de urina para dentro dos túbulos coletores. Entretanto, as pontas das papilas compostas frequentemente ficam achatadas

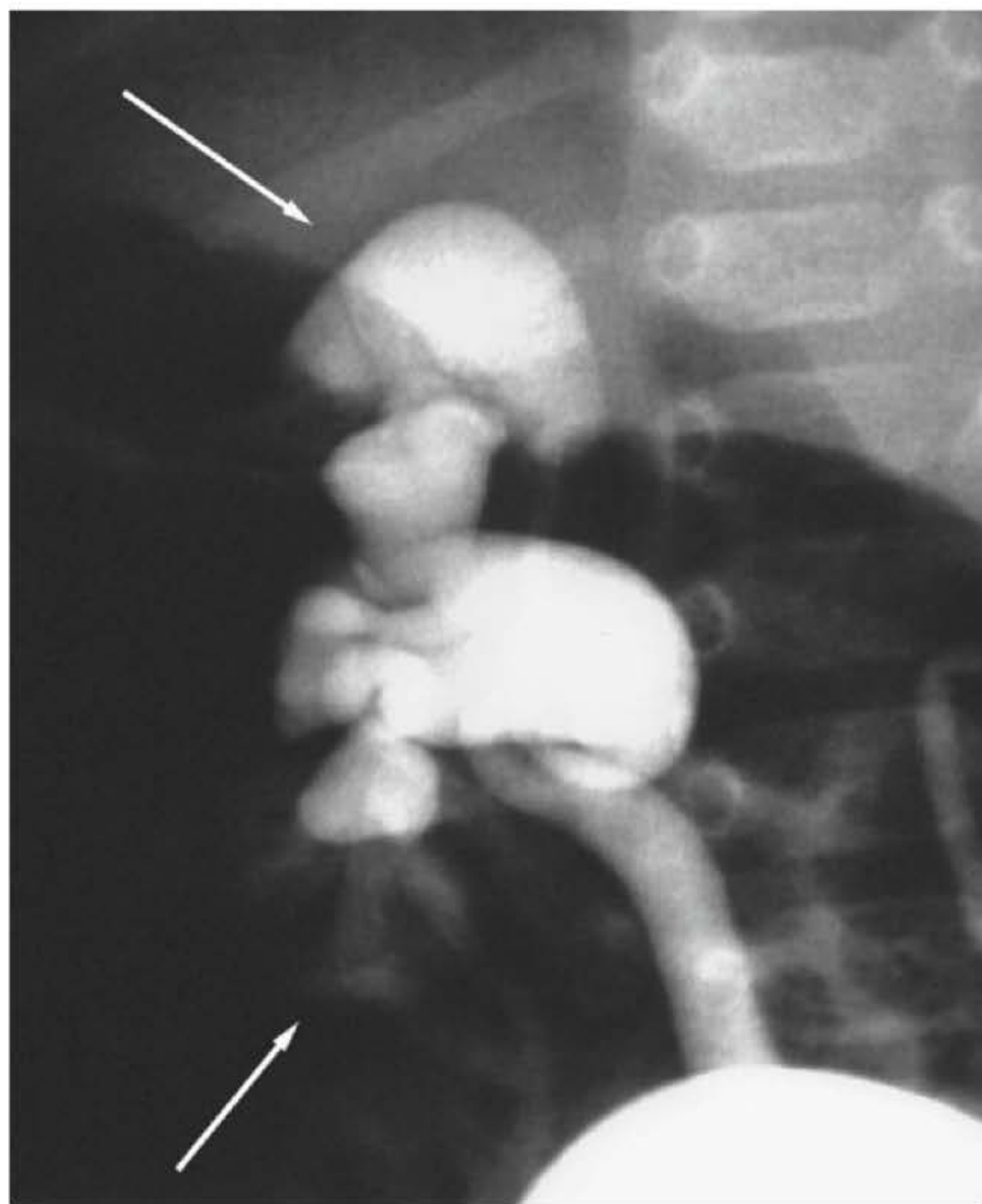


▲ **Fig. 39.2** A superfície plana das papilas compostas permite a entrada direta dos patógenos no parênquima renal. Diferentemente, a superfície convexa das papilas simples proporciona um mecanismo valvar contra o efluxo de urina nos dutos de Bellini.

(Fig. 39.2). Em estudos de animais, o refluxo intrarrenal só ocorre através dos dutos de Bellini redondos ou largos que se abrem nas pontas achatadas (côncavas) das papilas compostas. Diferentemente, as papilas simples tendem a apresentar superfícies convexas com uma abertura dos dutos semelhante a uma fenda, não permitindo, dessa maneira, a ocorrência de refluxo. Tais configurações das papilas e sua predisposição ao refluxo intrarrenal também foram observadas em crianças com RVU. A cicatriz renal só ocorre nas áreas de refluxo intrarrenal. Além disso, a distorção física — como a produzida pela hidronefrose —, micção com alta pressão ou cicatriz renal adjacente podem converter papilas que impedem o refluxo em papilas que possibilitam a sua ocorrência.

2. O papel da infecção — As cicatrizes renais parecem ocorrer com mais frequência quando tanto o RVU quanto a infecção estão presentes. Em um modelo suíno, foi constatado que não ocorre lesão cicatricial do rim quando o RVU é produzido em um dos lados. Entretanto, quando bactérias são introduzidas na bexiga, verifica-se cicatriz renal apenas no lado do RVU, e o rim sem refluxo permanece normal, processo que começa com a formação de pequenos abscessos nos túbulos, os quais posteriormente coalescem, formando massa confluenta. Agudamente, o interstício é infiltrado com células inflamatórias, provocando destruição tubular e quantidade variável de fibrose intersticial. Em 2 semanas, a infiltração intersticial ativa pelas células inflamatórias passa a ter uma distribuição mais focal, com folículos linfóides mais proeminentes e estabelecimento de cicatrizes irreversíveis. Em 3 semanas, ocorre a contração das cicatrizes. Esses achados histopatológicos são idênticos aos encontrados em crianças com nefropatia de refluxo. Além disso, o tratamento com antibióticos durante a primeira semana após a infecção parece limitar a inflamação e, portanto, a formação de cicatrizes. Apenas cicatrizes finas e lineares, que se estendem através do córtex, e pequenas depressões da superfície renal ficam evidentes quando a antibioticoterapia apropriada é instituída durante a fase inflamatória inicial.

A virulência bacteriana também desempenha um papel essencial no desenvolvimento das cicatrizes renais. As bactérias



▲ **Fig. 39.1** O refluxo intrarrenal (*setas*) que ocorre nos polos renais possibilita o acesso direto das bactérias ao parênquima renal.

expressam fatores que facilitam a sua adesão ao uroepitélio e aumentam a propensão à lesão renal. As cepas pielonefritogênicas da *Escherichia coli* costumam apresentar fímbrias que não reagem com a manose na superfície das células hospedeiras e expressam ligantes do grupo sanguíneo P. Outros fatores de virulência, como a hemolisina e o antígeno K, aumentam a resposta inflamatória do hospedeiro e o grau de destruição tecidual. As bactérias que expressam diversos fatores de virulência podem causar pielonefrite aguda na ausência de RVU. Todavia, na presença de RVU, bactérias menos virulentas provocam episódios semelhantes de pielonefrite. Acredita-se que o RVU comprometa os mecanismos de defesa do hospedeiro, como o fluxo anterógrado de urina dos rins e a configuração normal das papilas, possibilitando, assim, o acesso direto das bactérias aos túbulos renais.

3. O mecanismo de lesão renal por infecção — A infecção ativa uma cascata de mediadores, levando à lesão das células epiteliais renais. Em modelos de animais, a infecção bacteriana que alcança os rins induz rapidamente à ativação do complemento, agregação dos granulócitos e obstrução dos capilares. A fagocitose das endotoxinas bacterianas provoca a liberação das enzimas proteolíticas dos granulócitos, induzindo à lesão e morte celulares. Mais importante é o fato de que a isquemia e lesão por reperfusão induzem à lesão renal adicional através da liberação de superóxido e outros radicais de oxigênio livre, os quais destroem as membranas celulares lipídicas. A isquemia resulta de uma diminuição focal do fluxo sanguíneo renal devido, em parte, a uma elevação transitória da renina na veia renal durante a fase inflamatória inicial da pielonefrite, compressão dos vasos retos e capilares peritubulares pelo edema, bem como obstrução da microvascularização renal por agregações das plaquetas e granulócitos. Os radicais de oxigênio livre também são produzidos pela explosão respiratória dos leucócitos neutrófilos envolvidos na fagocitose das bactérias e no metabolismo dos produtos formados pelo metabolismo anaeróbico do trifosfato de adenosina. Os efeitos da isquemia e da lesão por reperfusão sobre as células epiteliais renais podem ser limitados pela modulação da formação de radicais de oxigênio livre através da administração de superóxido dismutase exógena, depleção do complemento ou pré-tratamento com alopurinol. Na atualidade, a eficácia desses métodos na modulação da lesão renal induzida pela pielonefrite nos seres humanos permanece desconhecida.

4. Cicatriz renal adquirida na ausência de infecção — A lesão cicatricial renal também pode ocorrer na ausência de infecção. Acredita-se que o refluxo de urina estéril possa induzir a uma resposta inflamatória no parênquima renal, levando à formação de cicatrizes. A partir de observações radiográficas, foi constatado que o RVU não apenas ocorre nos dutos coletores (pielotubular) mas também se estende para o interstício (pielointersticial, através dos próprios dutos coletores ou de ruptura direta no revestimento epitelial do sistema coletor). Sabe-se que, quando escapa da superfície revestida pelo epitélio, a urina estéril pode provocar uma grave reação inflamatória, levando a uma resposta fibrótica e formação subsequente de lesão cicatricial. Este processo de lesão renal pode ser mais lento em comparação

com o induzido pelo fluxo retrógrado de urina infectada; todavia, pode provocar a mesma extensa lesão. Evidências histológicas sobre os efeitos do refluxo de urina estéril sobre o parênquima renal foram obtidas de amostras patológicas de crianças e adultos com cicatriz renal grave e RVU sem infecção documentada do trato urinário.

B. Nefropatia de refluxo congênita

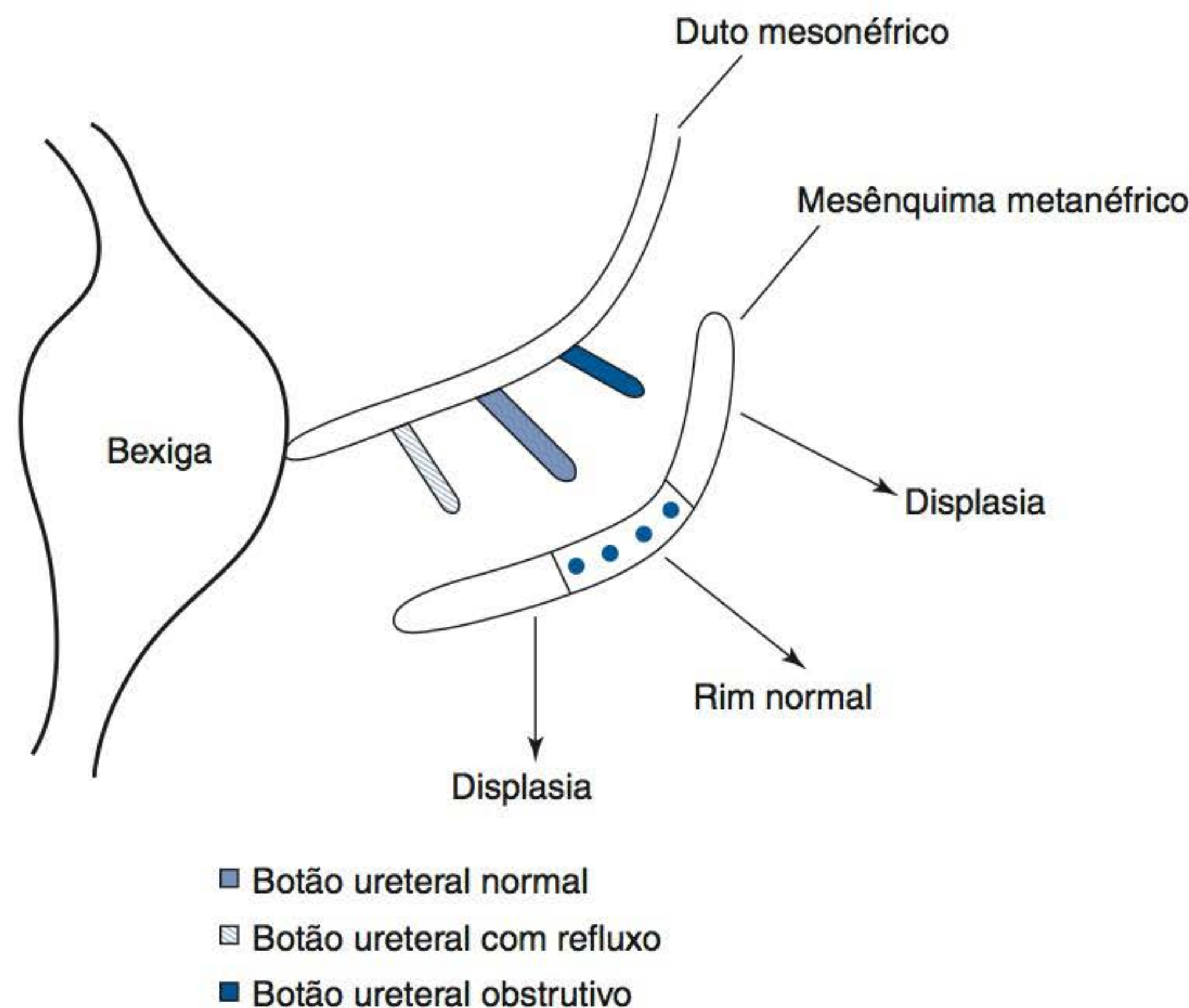
A nefropatia de refluxo também pode ocorrer em crianças com RVU antes de ITU febril, processo que pode ser observado durante o desenvolvimento renal. A patogenia da nefropatia de refluxo congênita ainda não foi bem elucidada por completo. Foram propostas duas teorias para explicar a patogenia da lesão renal no RVU, porém na ausência de infecção: (1) urodinâmica anormal/efeito martelo de água e (2) interação anormal entre o botão ureteral e o mesênquima metanéfrico.

1. Urodinâmica anormal e efeito martelo de água — Nos modelos de porco, cordeiro, cão e primata, o refluxo estéril por si só não provoca cicatriz renal. Entretanto, são observadas anormalidades renais, como displasia e hipoplasia, quando o RVU ocorre em condições hidrodinâmicas extremas, como as associadas à obstrução urinária. De forma semelhante, isto é observado clinicamente em crianças com RVU secundário a valvas uretrais posteriores, estenoses uretrais ou bexiga neurogênica.

No feto de carneiro, a oclusão do úraco resulta em hidroureteronefroze, adelgaçamento cortical e perda da medula nos machos, mas não nas fêmeas. Essas características são mais pronunciadas após a criação experimental de RVU *in utero*. Depois do nascimento, o carneiro macho com RVU criado durante o desenvolvimento fetal apresenta instabilidade vesical persistente e fibrose renal adquirida na ausência de ITU. Esses achados no modelo animal fornecem uma explicação plausível para o motivo pelo qual o RVU de alto grau e anormalidades renais associadas são mais comumente observados em lactentes do sexo masculino. Apoiando tais achados, foi observado que, no modelo de porco com aumento da pressão vesical devido à obstrução, as papilas simples sem refluxo começam a exibir aberturas ductais e refluxo intrarrenal livre.

Como, então, o refluxo pielotubular de urina estéril induz à lesão renal? A lesão renal pode resultar da transmissão direta da pressão vesical elevada para as células epiteliais renais pelo RVU, induzindo a uma agressão celular direta, ou indiretamente através da compressão artérias peritubulares com consequente isquemia. Alternativamente, o efluxo de urina estéril no parênquima renal em desenvolvimento pode proporcionar um estímulo nocivo que interfere no desenvolvimento tubular normal. No momento, não há evidência direta para sustentar qualquer uma dessas teorias.

2. Interação anormal entre botão ureteral e mesênquima metanéfrico — Uma explicação alternativa para a patogenia da nefropatia de refluxo congênita baseia-se na interação entre o botão ureteral e o mesênquima metanéfrico, que determina não apenas o desenvolvimento renal como também a configuração da junção ureterovesical (Fig. 39.3). Um botão ureteral localizado mais próximo do seio urogenital predispõe a um



▲ **Fig. 39.3** A interação entre o botão ureteral e o mesênquima metanéfrico determina não apenas o tipo de desenvolvimento renal mas também a configuração da junção ureterovesical (de refluxo, normal ou obstrutiva). Quando o botão ureteral surge em posição muito mais baixa do que o normal no duto mesonéfrico, seu contato com a periferia do mesênquima metanéfrico leva a uma unidade renal displásica com ureter de refluxo.

refluxo primário, e os localizados inferiormente são, com frequência, mais obstruídos. O mesênquima metanéfrico consiste em longa crista de tecido, e apenas o seu centro é provavelmente capaz de se desenvolver em tecido renal normal. Se o botão ureteral surgir na posição correta no duto mesonéfrico, irá estabelecer contato com o mesênquima metanéfrico no centro, com desenvolvimento de um rim normal. A parte remanescente da crista irá sofrer atrofia. Entretanto, quando o botão se desenvolve em posição muito alta ou muito baixa no duto, estabelece contato com a periferia da crista, que não é capaz de resultar em desenvolvimento de um rim normal. Com o contato mais próximo ao centro da crista, são observadas menos alterações displásicas na unidade renal afetada, o que explica por que a displasia parcial do rim acomete habitualmente o polo superior ou o inferior, e por que, na duplicação, existe alta probabilidade de displasia associada. O mesmo se aplica aos ureteres com refluxo. O refluxo é mínimo a partir de um botão ureteral que tem a sua origem ligeiramente mais baixa do que o ponto de partida normal. Como ele entra em contato com o mesênquima metanéfrico próximo ao centro, o desenvolvimento renal é, na maioria dos casos, normal. Todavia, ocorre refluxo grave a partir de um botão ureteral que surge em posição muito baixa no duto mesonéfrico. Devido a seu contato anormal com a crista, ocorre displasia, o que leva aos achados patológicos associados à nefropatia de refluxo congênita.

Convém assinalar que, clinicamente, o RVU estéril não parece afetar o crescimento renal nem a função glomerular. Em

miniporcos, o RVU estéril não afeta o crescimento renal nem a taxa de filtração glomerular (TFG) mesmo com pressão vesical elevada. Entretanto, foi constatado que o RVU estéril afeta a capacidade de concentração renal ao romper os mecanismos de contracorrente na alça de Henle. Além disso, foi demonstrado que o RVU estéril também pode modular o fluxo sanguíneo renal regional, particularmente durante a micção.

► Prevenção

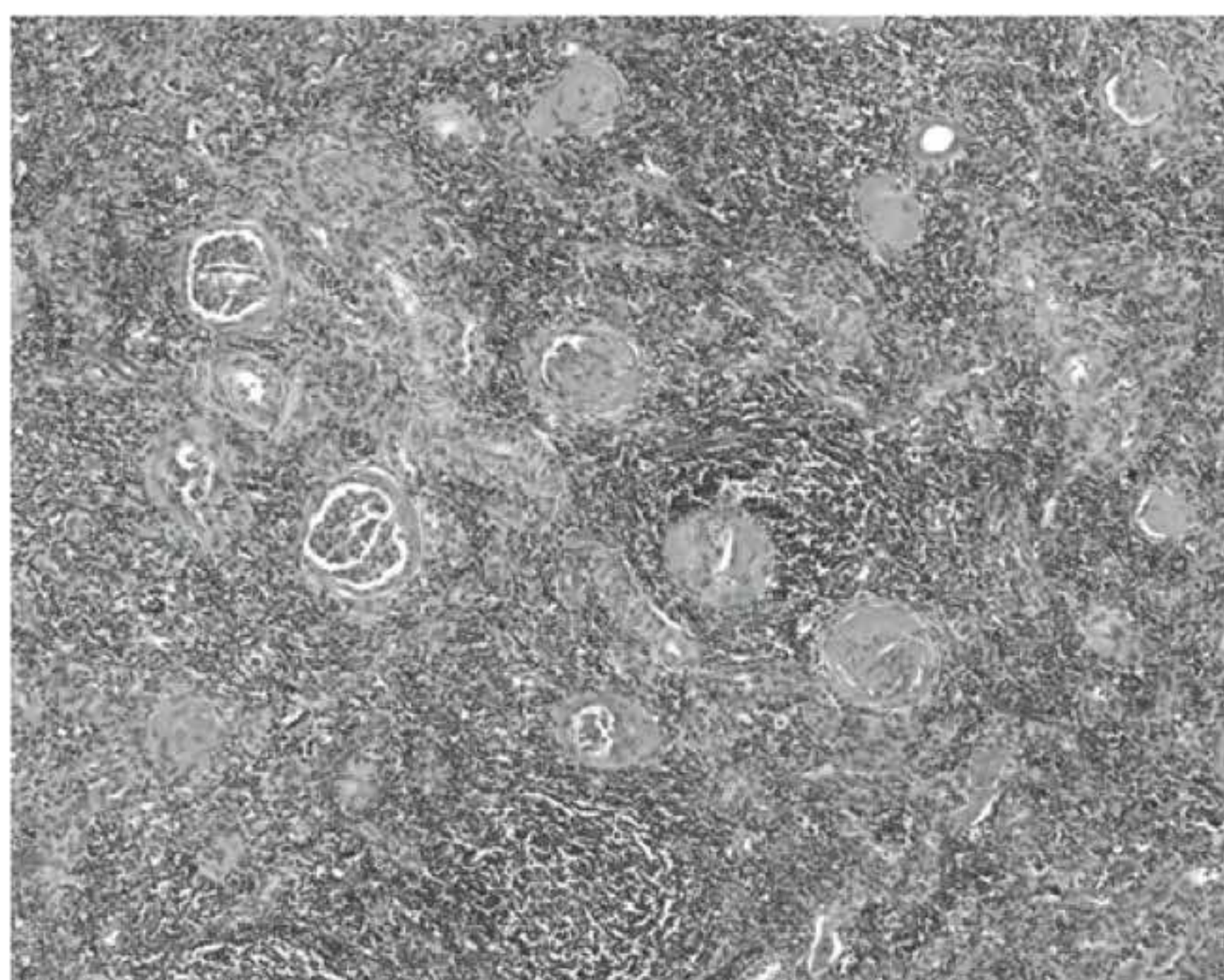
O único método confiável para evitar a nefropatia de refluxo consiste na identificação dos pacientes em risco. Os fatores importantes no desenvolvimento de cicatriz renal incluem idade jovem, gravidade do RVU, urodinâmica, caráter das ITU e número de episódios de pielonefrite. A identificação precoce dos indivíduos em risco permite o tratamento agressivo precoce das ITU, minimização da pressão intravesical, bem como orientação dos pais, médicos e pacientes. Não se sabe se o tratamento agressivo do RVU diminui o risco de cicatriz renal. Em recente metanálise de estudos clínicos controlados randomizados para o tratamento do RVU com antibióticos e cirurgia, foi observado que o tratamento combinado resultou em uma diminuição de 60% na incidência da ITU febril em 5 anos, porém sem redução significativa concomitante no risco de lesão renal nova ou progressiva. Todavia, novas cicatrizes tendem a desenvolver-se com ITU inesperadas sem tratamento apropriado do RVU, seja ele clínico ou cirúrgico.

► Achados cirúrgicos

A. Sinais e sintomas

1. Nefropatia de refluxo adquirida — Em pacientes com nefropatia de refluxo associada ao RVU e ITU, os rins tipicamente estão pequenos, com superfície irregular e áreas de depressão. O parênquima renal tem a sua espessura reduzida, com efetiva redução na razão entre a espessura cortical e a medular. Com frequência, são observadas cicatrizes segmentares grosseiras sobre os cálices dilatados, acometendo tanto o córtex quanto a medula renal. Cunhas de tecido fibroso (cicatrizes) mostram-se nitidamente demarcadas no tecido circundante. Há hipertrofia da área não acometida, resultando na aparência lobular do contorno renal. Estas alterações são frequentemente observadas nos polos renais, onde se mostram mais proeminentes.

Ao exame microscópico, pode-se observar uma quantidade variável de inflamação crônica por células inflamatórias (principalmente linfócitos e plasmócitos) e folículos linfoides ocasionais nos segmentos renais acometidos. Há atrofia e perda tubulares generalizadas. Nos túbulos remanescentes, observa-se um acentuado espessamento da membrana basal tubular. O não funcionamento dos túbulos leva a um acúmulo de material eosinofílico dentro do lúmen (denominado túbulos tireoidianos). Devido à perda dos túbulos renais, os glomérulos ficam aglomerados em todos os estágios de lesão, desde a esclerose periglomerular até os corpos hialinos (Fig. 39.4). Com frequência, ocorre fibrose intersticial pronunciada. Os vasos sanguíneos renais exibem uma redução na relação entre o lúmen e a espessura da parede. Nos casos mais avançados, ocorrem hiperplasia da íntima e substituição do músculo medial por fibrose. É interessante observar que estas alterações em associação com a nefropatia de refluxo adquirida são muito semelhantes às da nefropatia obstrutiva, sugerindo que os mecanismos de lesão podem ser análogos.



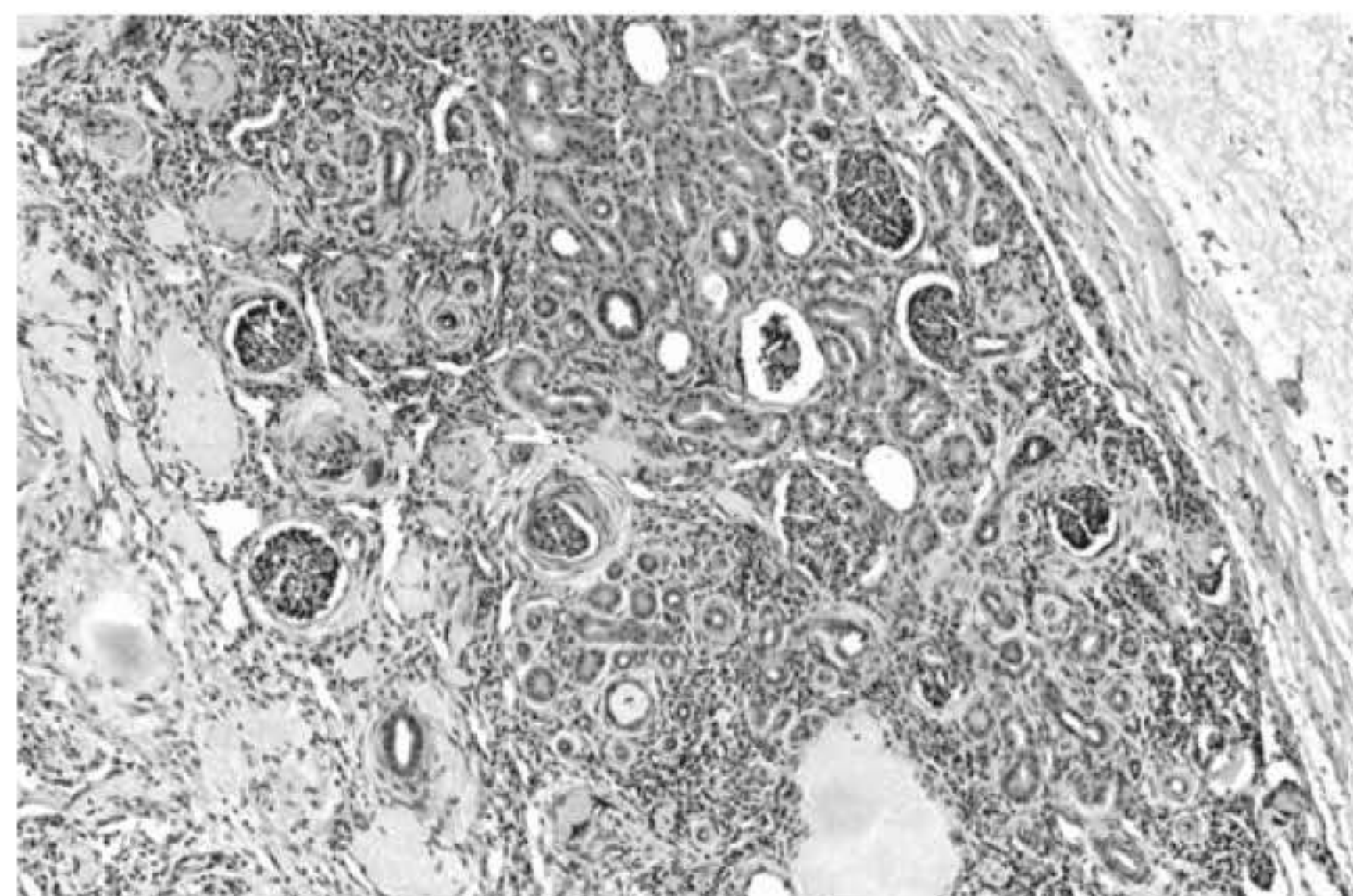
▲ **Fig. 39.4** Na nefropatia de refluxo adquirida, são observados graus variáveis de lesão glomerular em uma região de cicatriz. Observar que o interstício está principalmente substituído por infiltrado crônico de células inflamatórias.

2. Nefropatia de refluxo congênita — Alterações renais também podem ocorrer em pacientes com RVU antes de ITU. Presumivelmente, estas alterações têm uma base congênita. Na avaliação patológica, os rins frequentemente exibem evidências de hipoplasia ou displasia renal. Os rins afetados aparecem pequenos e lisos. No exame microscópico, dutos primitivos, revestidos de epitélio colunar e circundados por mantos de células mesenquimatosas, são observados em todo o parênquima renal (Fig. 39.5). Com menos frequência, verifica-se apenas displasia focal ou segmentar evidente, lembrando, no seu aspecto, a cicatriz segmentar observada na forma adquirida da nefropatia de refluxo (associada à ITU). Além da displasia, pode-se observar também hipoplasia nos rins acometidos, caracterizada por uma redução do número de néfrons. Tanto a displasia quanto a hipoplasia levam à atrofia renal global e comprometimento potencial do crescimento renal.

B. Exames de imagem

1. Urografia excretora — A identificação das anormalidades renais é fundamental para o diagnóstico da nefropatia de refluxo. No passado, as cicatrizes renais eram detectadas por urografia excretora (UE). As cicatrizes estabelecidas são visualizadas pela aparência da deformidade ou baqueteamento dos cálices, com áreas correspondentes de adelgaçamento parenquimatoso focal, diferenciando-se da hipertrofia nas áreas não acometidas. Pode-se visualizar um grau variável de lesão cicatricial na UE, desde defeitos polares solitários até defeitos globais, manifestados por rins pequenos e retraídos com pouca ou nenhuma função. É importante reconhecer que o tecido cicatricial detectado na UE pode não ser evidente por algum tempo depois do episódio causal de pielonefrite.

2. Cintigrafia renal nuclear — A cintigrafia renal com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio-99m (Tc^{99m} -DMSA) substituiu recentemente a UE como método mais comum e confiável de detecção e avaliação das cicatrizes re-



▲ **Fig. 39.5** Na nefropatia de refluxo congênita, pode-se observar displasia, caracterizada por dutos primitivos circundados por células mesenquimatosas, em todo o parênquima renal.

nais. Diferente da UE, que só fornece informações estruturais, a cintigrafia com DMSA é capaz de propiciar uma avaliação funcional. As outras vantagens incluem exposição reduzida à radiação, ausência do risco de reações induzidas por meio de contraste e melhor visualização do rim ao eliminar o problema do intestino sobrejacente obscurecendo a morfologia renal durante a avaliação com UE. A cintigrafia com DMSA é altamente sensível para detectar a lesão renal associada à pielonefrite aguda e cicatrizes mais estabelecidas. Além disso, pode fornecer uma avaliação quantitativa da contribuição relativa de cada rim na função renal global.

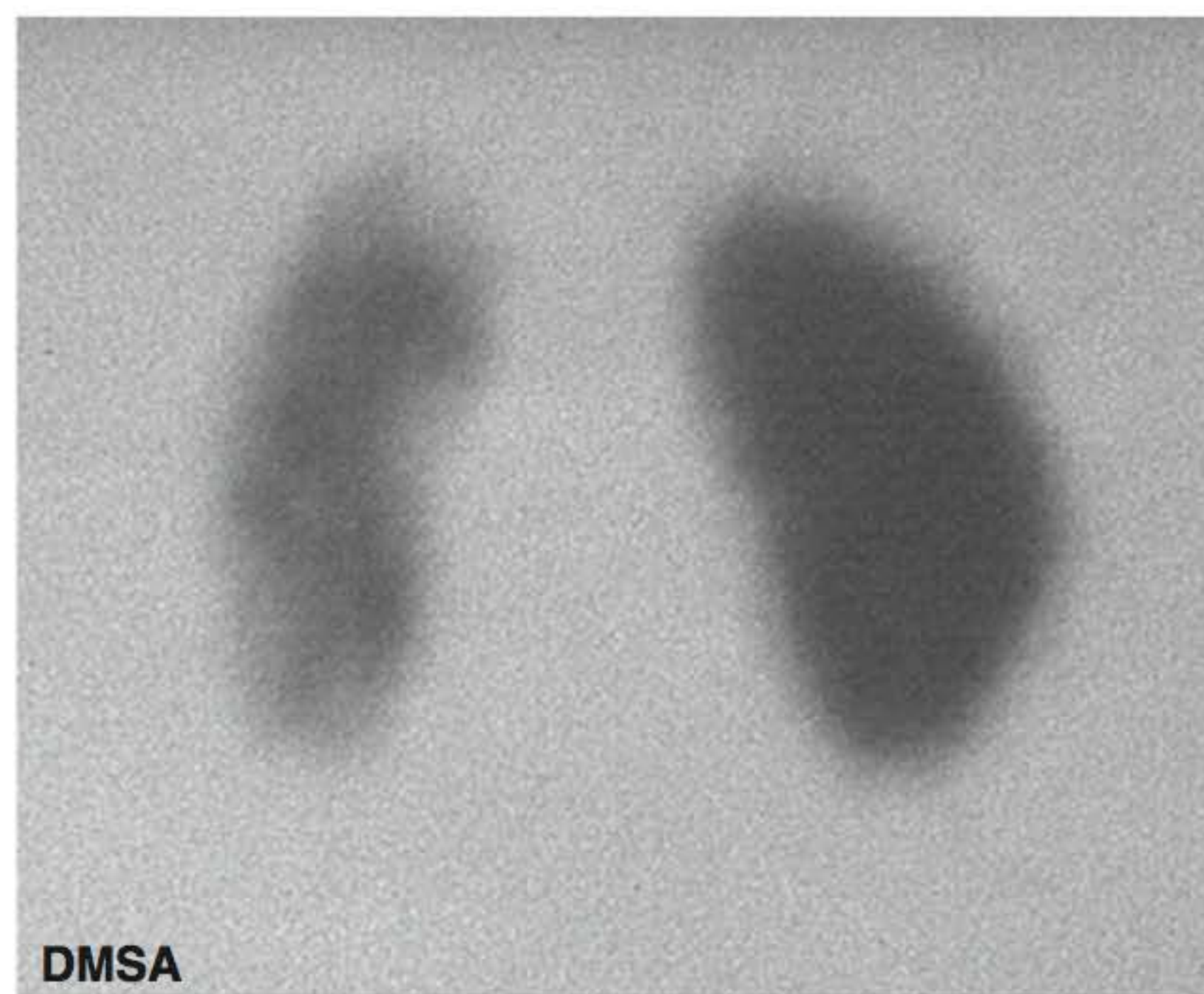
O Tc^{99m} -DMSA liga-se às células tubulares renais funcionantes; em consequência, o parênquima renal não funcionando ou pouco funcional é representado por áreas com ausência ou deficiência de fótons. Em modelos animais e nos seres humanos, a lesão transitória em consequência da pielonefrite aguda correlaciona-se com anormalidades focais, apresentando contorno renal intacto na imagem obtida com DMSA. Diferentemente, as cicatrizes estabelecidas são visualizadas como anormalidades focais, tendo contorno desestruturado (Fig. 39.6). As anormalidades mais generalizadas ou difusas com captação deficiente de Tc^{99m} -DMSA, ou os rins pequenos, são observadas mais comumente em pacientes com nefropatia de refluxo congênita (Fig. 39.7). Todavia, anormalidades focais na cintigrafia com DMSA semelhantes às observadas em pacientes com nefropatia de refluxo adquirida também podem ocorrer em pacientes com nefropatia de refluxo congênita.

► Complicações

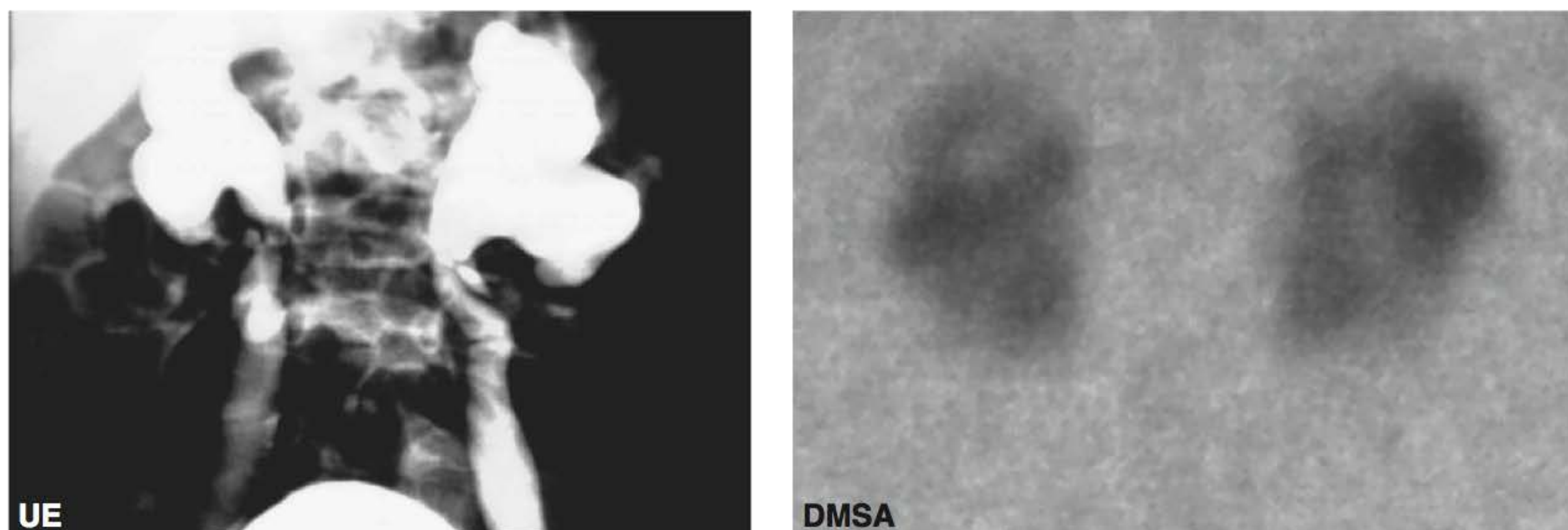
A. Hipertensão

1. Incidência — Os pacientes com cicatrizes renais correm risco de desenvolver hipertensão. Cerca de 5 a 27% das crianças com cicatrizes renais e aproximadamente 38 a 50% dos adultos com nefropatia de refluxo desenvolvem hipertensão. Existe um risco contínuo de hipertensão em pacientes com nefropatia de refluxo independentemente da idade. Em alguns adultos com cicatriz renal, foi detectada hipertensão em até 27 anos após o diagnóstico de RVU. Juntamente com a proteinúria, a hipertensão constitui uma característica comum da deterioração progressiva da função renal em pacientes com nefropatia de refluxo. Nas crianças com nefropatia de refluxo, a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) tem sido observada consistentemente nos rins afetados.

Foram sugeridos diversos mecanismos para a hipertensão induzida pela disfunção renal em pacientes com nefropatia de refluxo, como lesão imunológica, aprisionamento macromolecular, além de disfunção mesangial e hiperfiltração glomerular. Desses mecanismos, o mais importante parece ser a hiperfiltração glomerular em decorrência da alteração da hemodinâmica intrarrenal e glomerular mediada através do sistema renina-angiotensina. A cicatriz cortical com destruição dos néfrons pode submeter os néfrons remanescentes à hipertrofia compensatória e hiperfiltração, levando à GESF e disfunção renal subsequente.



▲ **Fig. 39.6** São observadas anormalidades renais focais com a ruptura do contorno renal e a diminuição da função renal no rim esquerdo de uma menina com refluxo vesicoureteral esquerdo e infecções recorrentes do trato urinário. UE, urografia excretora; DMSA, ácido dimercaptossuccínico.



▲ **Fig. 39.7** São observadas anormalidades renais difusas em ambos os rins de um recém-nascido com refluxo vesicoureteral bilateral de alto grau, diagnosticado após avaliação para hidronefrose pré-natal, antes do desenvolvimento de infecções do trato urinário. Observar os cálices dismórficos na urografia excretora habitualmente associados à nefropatia de refluxo congênita. UE, urografia excretora; DMSA, ácido dimercaptossuccínico (na sigla em inglês).

2. Fatores de risco — Existem vários fatores de risco para a hipertensão em pacientes com nefropatia de refluxo, como idade, sexo, grau de refluxo e cicatriz renal, além de gravidez. O risco de hipertensão parece maior durante a adolescência e na vida adulta. Conforme assinalado anteriormente, a prevalência da hipertensão em adultos com cicatriz renal é muito maior do que em crianças. Todavia, convém assinalar que, nos adultos, a hipertensão está associada à proteinúria e disfunção renal; por conseguinte, é difícil determinar se a hipertensão nos adultos com cicatrizes renais resulta primariamente da nefropatia de refluxo ou é secundária à disfunção renal. O sexo também parece constituir um fator de risco para hipertensão. Os indivíduos do sexo masculino com nefropatia de refluxo proporcionalmente parecem apresentar maior incidência de hipertensão em comparação com os indivíduos do sexo feminino do mesmo grupo etário. Além disso, o grau de refluxo e de cicatrizes renais também possui uma correlação positiva com a hipertensão. Os pacientes com RVU bilateral grave ou cicatrizes renais bilaterais tendem mais a desenvolver hipertensão em comparação com os que apresentam RVU ou cicatriz renal unilaterais.

Nas mulheres com nefropatia de refluxo, observa-se maior risco de hipertensão durante a gravidez, quando surge como primeira manifestação de nefropatia de refluxo clinicamente latente. A hipertensão durante a gravidez é maior nas mulheres com cicatrizes renais bilaterais, possuindo complicações maternas associadas significativas, como infecção urinária, proteinúria, edema, hematúria ou cálculos renais. Além disso, se a hipertensão durante a gravidez estiver associada a alguma redução da função renal, as mulheres com nefropatia de refluxo correrão maior risco de desenvolver deterioração adicional da função renal. E, a hipertensão representa um risco significativo para o feto; se a mãe tiver hipertensão no momento da concepção, haverá um aumento de quatro a cinco vezes no risco de morte fetal.

3. Mecanismos — Existem vários mecanismos potenciais na patogenia da hipertensão em pacientes com nefropatia de refluxo.

A cicatriz renal resulta em isquemia segmentar e focal que pode ativar o sistema renina-angiotensina e induzir à hipertensão. O aumento da atividade da renina plasmática (ARP) periférica, que se manifesta por níveis anormais absolutos ou que não diminuam normalmente com a idade cronológica, é frequentemente observado em pacientes com nefropatia de refluxo e hipertensão. Todavia, não existe correlação direta entre a ARP e a pressão arterial, e a ARP não oferece nenhum valor preditivo para a identificação dos pacientes que mais tarde poderão desenvolver hipertensão. Outro mecanismo potencial para a hipertensão em pacientes com nefropatia de refluxo consiste no transporte anormal de sódio. Em crianças e adolescentes com nefropatia de refluxo, observa-se disfunção na atividade da bomba dependente de sódio-potássio ATPase, podendo levar à retenção de sódio e, portanto, à hipertensão. Por fim, outros fatores que também podem contribuir para a patogenia da hipertensão nos pacientes com nefropatia de refluxo incluem hipervolemia associada ao comprometimento renal, acúmulo de inibidores da óxido nítrico sintase e predisposição geneticamente determinada à hipertensão essencial.

B. Comprometimento renal

O risco estimado de doença renal terminal (DRT) em pacientes com nefropatia de refluxo é inferior a 1%. Entretanto, cerca de 5 a 12% dos pacientes com DRT apresentam nefropatia de refluxo. Recentemente, foi relatado que, na Itália, a principal causa de insuficiência renal crônica consistia em hipoplasia/displasia renal associada a malformações do trato urinário, mais comumente em associação ao RVU. Foi observado um declínio pronunciado da função renal durante a puberdade e fase inicial pós-puberdade. Foram encontrados marcadores genéticos, como subtipos de HLA, em pacientes com nefropatia de refluxo e disfunção renal, sugerindo uma suscetibilidade genética à lesão renal.

Graus menores de disfunção renal também podem ser observados na nefropatia de refluxo, podendo progredir com o

passar do tempo. Em um estudo de acompanhamento de longo prazo de 294 pacientes com nefropatia de refluxo até a idade adulta, apenas 2% tinham insuficiência renal na apresentação; entretanto, com o acompanhamento, 24% exibiram graus leves a moderados de disfunção renal. Outros parâmetros da função renal também podem ser afetados, como defeitos na capacidade de concentração, que podem sofrer resolução após a cessação do RVU.

► Tratamento

O tratamento da insuficiência renal em pacientes com nefropatia de refluxo assemelha-se ao de outras etiologias. O tratamento agressivo da hipertensão, a prevenção de ITU inesperada e o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) podem diminuir a taxa de deterioração renal e preservar a função renal.

O tratamento da hipertensão é essencial para evitar a progressão para a DRT. O uso de inibidores da ECA é eficaz no tratamento da hipertensão e nos efeitos positivos sobre as funções cardíaca e renal. O tratamento dos pacientes com cicatriz renal grave, bem como microalbuminúria com inibidores da ECA diminui a proteinúria, mantém a TFG e o nível sérico de creatinina, alentecendo, ainda, a progressão da lesão renal. Como o tratamento precoce da hipertensão pode diminuir a velocidade de progressão da lesão renal, pode ser também apropriado considerar o uso de inibidores da ECA em crianças com nefropatia de refluxo que apresentam proteinúria e elevação da pressão arterial em comparação com medições anteriores, mesmo que ainda não sejam consideradas elevadas.

A nefrectomia também poderá ser útil no tratamento da hipertensão em pacientes com nefropatia de refluxo e hipertensão, quando a fonte desta última puder ser lateralizada. Todavia, em alguns casos, a atividade da renina da veia renal diferencial pode não localizar a maior liberação de renina no rim com cicatriz. Além disso, a remoção de um rim com cicatrizes, havendo suposto rim contralateral normal, nem sempre cura a hipertensão.

Geralmente, concorda-se que, após a proteinúria, hipertensão ou disfunção renal, seja pouco provável que a correção cirúrgica do RVU possa reverter a lesão renal e as sequelas da nefropatia de refluxo. Entretanto, existem opiniões diversas quanto ao fato de a cirurgia de antirrefluxo, quando realizada precocemente no processo patológico, ser capaz de evitar essas complicações. A correção cirúrgica do RVU parece reduzir a incidência de ITU, mas não parece afetar a incidência da hipertensão ou de outras complicações. Quando comparada com o tratamento clínico com profilaxia antibiótica, não se observa diferença no desenvolvimento ou progressão das cicatrizes renais. Os proponentes da cirurgia de antirrefluxo precoce sugerem que, se a cirurgia for benéfica, precisará ser realizada em uma fase muito precoce da vida, quando o rim em crescimento é mais sensível à lesão.

Ardissino G *et al.*: Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italian Kidney project. *Pediatrics* 2003;111:e382.

Phan V *et al.*: Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1224.

Wheeler D *et al.*: Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003;88:688.

Nefrolitíase

40

Elaine M. Worcester, MD, e Fredric L. Coe, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ O diagnóstico definitivo depende da eliminação ou remoção do cálculo; o cálculo eliminado deve ser recuperado e analisado para determinar sua composição.
- ▶ O diagnóstico também pode ser estabelecido pela visualização radiológica dos cálculos; a composição pode ser deduzida a partir das unidades de Hounsfield, porém apenas a sua análise é definitiva.
- ▶ A história típica de cólica renal é sugestiva, não sendo, porém, diagnóstica na ausência de um dos critérios anteriormente citados.
- ▶ As causas subjacentes da formação de cálculos podem ser habitualmente identificadas através de uma avaliação organizada da bioquímica da urina e soro.

▶ Considerações gerais

A frequência com que os cálculos acometem os homens é cerca de duas vezes maior que a das mulheres; a prevalência dos cálculos durante a vida é de 12% nos homens e 6% nas mulheres, parecendo estar aumentando nos EUA. Os cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio respondem por cerca de 80% dos cálculos eliminados; os cálculos de ácido úrico e estruvita, por cerca de 5 a 10% para cada tipo; e os de cistina, por aproximadamente 2%. As taxas de recidiva dos cálculos de oxalato de cálcio comuns são de cerca de 50% em 5 a 10 anos; a taxa de recidiva para os cálculos de cistina, ácido úrico ou estruvita é mais alta em pacientes sem tratamento. Os cálculos com menos de 5 mm de diâmetro mostram-se habitualmente capazes de serem eliminados de modo espontâneo; os cálculos com diâmetro maior tendem menos a serem eliminados dessa maneira e, com frequência, exigem procedimentos urológicos para a sua remoção, como a litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO) ou remoção cistoscópica.

Stamatelou KK *et al.*: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kid Int* 2003;63:1817.

▶ Patogenia

A via comum final para a formação de cálculos de qualquer tipo consiste na supersaturação da urina relacionada com os componentes que formam o cálculo. A supersaturação significa que as concentrações dos materiais que compõem o cálculo (p. ex., oxalato de cálcio) ultrapassam a sua solubilidade e, portanto, são altas o suficiente para possibilitar a formação e crescimento de cristais. Níveis moderados de supersaturação, particularmente de oxalato de cálcio, podem ser tolerados devido à presença de substâncias que retardam a formação de cristais e o seu crescimento. Os inibidores incluem glicoproteínas, como o inibidor de inter- α -tripsina e osteopontina, glicosaminoglicanos, além de moléculas pequenas, como citrato. Os indivíduos formadores de cálculos podem carecer de níveis adequados de inibidores; alternativamente, a presença de níveis persistentemente altos de supersaturação pode superar esta proteção. A supersaturação pode resultar da maior excreção de substâncias pouco solúveis, como cálcio, oxalato ou cistina, além de outros fatores contribuintes — como, por exemplo, baixo volume de urina que eleva a concentração destas substâncias ou, em alguns casos, pH urinário persistentemente baixo ou elevado, diminuindo, respectivamente, a solubilidade do ácido úrico e fosfato de cálcio. O tipo de cálculo formado correlaciona-se com a supersaturação observada na urina. Em geral, a urina dos indivíduos formadores de cálculos é mais supersaturada com alguns minerais do que a urina dos não formadores de cálculos, e a prevenção visa reduzir a supersaturação dos componentes importantes dos cálculos.

Fatores tanto hereditários quanto ambientais desempenham um papel na formação dos cálculos. A cistinúria é um exemplo de distúrbio monogênico que leva à formação de cálculos, em que um transportador de aminoácidos dibásicos anormal no túbulo proximal resulta na formação de cálculos, devido à menor reabsorção renal de cistina. Existem alguns exemplos da formação dos cálculos de oxalato de cálcio, como a hiperoxalúria primária ou a doença de Dent, em que os distúrbios monogênicos são causais; entretanto, a maioria dos indivíduos formadores de cálculos não apresenta esse tipo de distúrbios identificável. Todavia, o papel efetivo da hereditariedade em muitos casos é evidenciado pelo maior risco de formação de cálculos em

homens com história familiar de cálculos, bem como pela maior concordância de cálculos em gêmeos monozigotos em comparação com gêmeos dizigotos, indicando um componente genético na formação de cálculos. Tal formação é provavelmente um distúrbio poligênico, em que os fatores ambientais desempenham um notável papel na sua expressão, como dieta e obesidade.

Goldfarb DS *et al.*: A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int* 2005;67(3):1053.

Taylor EN *et al.*: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293(4):455.

► Fatores de risco

Determinados grupos correm maior risco de formação de cálculos, como os pacientes submetidos a ressecções intestinais, portadores de gota, obesidade e parentes de primeiro grau de indivíduos formadores de cálculos de cálcio. A manutenção de um volume de urina adequado é provavelmente um fator protetor. Sabe-se que determinados fatores nutricionais desempenham um papel no crescente risco de formação de cálculos idiopática, como dietas ricas em proteína animal, sal e sacarose, que podem aumentar a excreção urinária de cálcio. Por outro lado, foi constatado que a restrição de cálcio não é de nenhuma valia, e, com efeito, o menor aporte nutricional de cálcio também parece constituir um fator para a formação efetiva de cálculos. O motivo pode residir no fato de que a baixa ingestão de cálcio leva a um aumento da absorção de oxalato da dieta e, portanto, a maior excreção urinária de oxalato. Nos pacientes com bexiga neurogênica, parece importante evitar a instrumentação crônica na prevenção da colonização bacteriana e consequente formação dos cálculos de estruvita.

► Prevenção

Os indivíduos que já formaram um ou mais cálculos devem ser avaliados, conforme descrito adiante, para identificar os fatores que levam à formação de cálculos, de modo que as medidas necessárias possam ser tomadas para evitar a futura produção de cálculos. A prevenção baseia-se habitualmente em medidas que reduzem a supersaturação urinária do mineral que entrou na composição dos cálculos do paciente. A instituição de medidas preventivas efetivas pode diminuir significativamente o número de recidivas dos cálculos e a necessidade de tratamento cirúrgico para a sua remoção.

von Unruh GE *et al.*: Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1567.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A dor causada pela eliminação de um cálculo começa subitamente, atingindo um platô de intensidade durante talvez 30 min a 2 h; não é aliviada nem agravada pela postura ou movimento, embora o paciente se movimente habitualmente para se distrair. A localização da dor no flanco não é muito valiosa, porém

a localização inicial da dor no flanco, com migração anteroinferior subsequente, é muito sugestiva de um cálculo se deslocando. Outros padrões sugestivos consistem em polaciúria persistente sem infecção evidente devido a um cálculo alojado na junção vesicoureteral. O aspecto mais característico da cólica é o seu desaparecimento misterioso sem qualquer efeito residual; nenhuma dor dessa intensidade, em medicina clínica, desaparece por completo em questão de minutos. A hematúria com dor sugestiva aumenta a probabilidade do diagnóstico. Nenhuma dor equivale ou assemelha-se fidedignamente à dor associada à cólica renal intensa. Seu caráter é indescritível mesmo por escritores e poetas. Raramente, podem ocorrer cálculos com hematúria indolor ou com insuficiência renal causada por obstrução.

B. Achados laboratoriais

1. Análise dos cálculos — Qualquer material que tenha sido eliminado deve ser analisado através de espectroscopia infravermelha ou difração de raios X para estabelecer se constitui, na realidade, um dos tipos de cálculos humanos conhecidos — habitualmente cálculos de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, ácido úrico, cistina ou estruvita e, raramente, de urato de amônio ácido ou cálculo composto de fármaco. Podem ocorrer artefatos simulando uma doença. Tendo como base um tipo de cálculo comprovado ou um cálculo sugerido por radiografia, o tratamento pode ser direcionado para evitar a formação desse material específico. Como o tipo de cálculo pode se modificar com o passar do tempo e o tratamento, todos os cálculos devem ser analisados.

2. Exame de urina — Pode fornecer algumas informações diagnósticas. A cristalúria é frequente, podendo ser causada por ácido úrico, fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio; este último ocorre como monidrato — em forma de halteres e pequenos, ou como diidrato em forma de pirâmides duplas. Formam-se cristais na urina das pessoas normais, embora em menores quantidades; todavia, a cristalúria persistente na urina de um indivíduo formador de cálculos indica recidiva. Os cristais de estruvita assemelham-se a tampas de caixa e não são encontrados na ausência de infecção urinária por bactérias capazes de hidrolisar a ureia em amônia, de modo que a sua presença é importante. De forma semelhante, o achado de cristais de cistina na urina é diagnóstico de cistinúria. A hematúria, piúria e proteinúria são clinicamente importantes, porém não específicas de formadores de cálculos. O pH e a densidade específica da urina podem fornecer indícios sobre as causas de recidiva da litíase ou adesão à terapia.

3. Bioquímica sanguínea de rotina — Os níveis séricos elevados de cálcio, mesmo quando apenas ligeiramente altos, sugerem hiperparatireoidismo, sarcoidose, hipertireoidismo ou possível uso de lítio, sendo, portanto, de grande importância. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna é importante, visto que não necessita de tratamento e habitualmente não evolui para a insuficiência renal.

4. Coleta de urina de 24 h — Indica-se a análise de duas ou três coletas de urina de 24 h para o diagnóstico dos fatores que contribuem para a formação de cálculos em todos os indivíduos formadores, à exceção do cálculo de cálcio solitário, com bioquímica sanguínea normal, para o qual se justifica o tratamento conservador

com líquidos. Nos formadores de cálculos de cálcio recorrentes, a anormalidade mais comum encontrada consiste na excreção elevada de cálcio com nível sanguíneo normal de cálcio, constituindo a denominada hipercalciúria idiopática. Outras anormalidades também podem contribuir, como a excreção elevada de oxalato, menor excreção de citrato e baixo volume persistente. Todos esses fatores servem para elevar o nível de supersaturação (SS) urinária relacionada com o sal que compõe o cálculo.

O tratamento com dieta e medicamentos visa normalizar as anormalidades específicas para evitar a recidiva dos cálculos, conforme descrito adiante. Dispõe-se de testes urinários de várias fontes comerciais, que sempre incluem os componentes analisados listados no Quadro 40.1, permitindo o cálculo das taxas de excreção, bem como a SS para o ácido úrico (AU), oxalato de cálcio (OxCa) e fosfato de cálcio (CaP), que constituem os três principais tipos de cálculos. Com frequência, deve-se realizar também um teste qualitativo para a cistina na amostra de urina inicial, para detectar a presença de cistinúria não suspeita. Uma única amostra de urina pode ser suficiente; entretanto, devido à alta variabilidade de um dia para outro entre os pacientes, é mais prudente obter duas amostras para evitar a perda de anormalidades não evidentes e avaliar as tendências médias. As faixas normais para a excreção urinária das substâncias relevantes são

Quadro 40.1 Química dos cálculos em amostra de urina de 24 h

Componente analisado	Unidades	Valores normais (não formadores de cálculos)
Volume	ℓ/dia	> 1,5
pH		5,8 a 6,2
Cálcio	mg/dia	< 250 (mulheres), < 300 (homens), < 4 mg/kg ou < 140 mg/g de creatinina (ambos os sexos)
Oxalato	mg/dia	30 a 50
Citrato	mg/dia	> 550 (mulheres), > 450 (homens)
Ácido úrico	mg/dia	< 750 (mulheres), < 800 (homens)
Fosfato	mg/dia	500 a 1.500
Magnésio	mg/dia	50 a 150
Sulfato	mmol/dia	20 a 80
Amônia	mmol/dia	15 a 60
Sódio	mmol/dia	50 a 150
Potássio	mmol/dia	20 a 100
Creatinina	mg/dia	15 a 19 mg/kg (mulheres), 20 a 24 mg/kg (homens)
SS de oxalato de cálcio		6 a 10
SS de fosfato de cálcio		0,5 a 2
SS de ácido úrico		0 a 1

SS, supersaturação.

sugeridas no Quadro 40.1; contudo, convém lembrar que essas faixas só fornecem valores geralmente fora da faixa encontrada nos indivíduos não formadores de cálculos. Na verdade, existe muita superposição entre os dois grupos, devendo cada um desses valores ser considerado fator de risco contínuo. O risco de cálculos renais incidentes aumenta progressivamente à medida que, por exemplo, se torna maior a concentração urinária de cálcio. De forma semelhante, o risco de formação de cálculos declina à medida que aumenta o volume urinário.

C. Exames de imagem

A confirmação radiográfica dos cálculos é melhor realizada através de tomografia computadorizada (TC) sem contraste. O tipo de cálculo pode ser sugerido pelo valor de Hounsfield — densidade radiográfica — do cálculo; os valores baixos sugerem cálculos de ácido úrico ou de cistina; e os valores mais altos, cálculos de fosfato de cálcio ou oxalato de cálcio. Os cálculos de estruvita possuem uma aparência laminar irregular e, com frequência, preenchem integralmente a pelve e os cálices renais, produzindo a conformação coraliforme.

D. Exames especiais

Os pacientes devem ser instruídos a listar as datas das ocorrências de cálculos, procedimentos e complicações antes da consulta para poupar tempo; convém obter também registros antigos para confirmação. Os aspectos da história relacionados com as causas dos cálculos (Quadro 40.2) são mais bem-obtidos na visita inicial. A história familiar revela que alguns cálculos — de estruvita, aqueles devido ao hiperparatireoidismo primário — não são familiares, e outros possuem um componente genético.

Daudon M *et al.*: Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67(5):1934.

Quadro 40.2 Achados clínicos

- História específica para a avaliação de cálculos
- Datas dos cálculos e seus procedimentos relacionados
- Análises dos cálculos realizadas no passado
- Causas potenciais dos cálculos
- Desidratação — ocupação, viagem, esportes
- Suplementos de cálcio
- Lítio — habitualmente para distúrbios do humor
- Hipertireoidismo
- Sarcoidose
- Infecções urinárias crônicas
- Doença intestinal; particularmente cirurgia intestinal
- Obstrução urinária, anomalias congênitas
- Imobilização durante um período significativo
- Uso de glicocorticoides durante um período significativo
- Achados físicos específicos de litíase
- Alterações oculares na doença de Wilson
- Hipertireoidismo; alterações oculares, bócio
- Hepatosplenomegalia — sugerindo sarcoide
- Evidências de cirurgias anteriores
- Bexiga distendida após micção

▶ Diagnóstico diferencial

Existem poucas condições confundidas com a eliminação dos cálculos renais. A dor no flanco e hematúria podem ser causadas por necrose papilar, embolia renal ou tumores renais, e a polaciúria e hematúria podem ser confundidas com infecção do trato urinário (ITU), que pode coexistir, em alguns casos, com a eliminação de cálculos. A dor da doença da vesícula biliar ou da diverticulite pode transitoriamente simular a associada à eliminação de cálculos, porém raramente há dúvida por muito tempo quanto ao diagnóstico.

O diagnóstico das causas responsáveis pela formação de cálculos é descrito de modo detalhado adiante e depende dos resultados da análise do cálculo, bem como da bioquímica do soro e sangue. Determinadas doenças sistêmicas podem apresentar cálculos renais como uma de suas manifestações; o Quadro 40.3 fornece alguns padrões de achados no soro e urina que podem sugerir uma dessas doenças. A maioria dos formadores de cálculos idiopáticos apresenta uma bioquímica do soro relativamente normal e nenhuma outra manifestação sistêmica.

▶ Complicações

Os episódios agudos de eliminação dos cálculos podem levar à obstrução, exigindo uma intervenção urológica, como LECO ou uteroscopia. A ITU pode complicar a instrumentação, resultando em infecção complicada quando ocorre na vigência de obstrução. História de cálculos está associada à diminuição da função renal e maior risco de hipertensão, podendo, em raros casos, contribuir para insuficiência renal terminal.

Gillen DL *et al.*: Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67(2):685.

Quadro 40.3 Padrões de anormalidades laboratoriais observados em alguns distúrbios sistêmicos associados a cálculos ou nefrocalcinose

Soro	Urina	Significado
Ca elevado	Ca elevado	HPT primário
Ca elevado	Ca normal/baixo	HHF: perda da função do CaR
Ca baixo	Ca normal/elevado	HAD: ganho da função do CaR
Mg baixo	Ca elevado	HFHN
K baixo, HCO ₃ elevado	Ca elevado	Síndrome de Bartter, tipos 1 ou 2
K baixo, HCO ₃ baixo	Ca elevado, pH > 6	ATR distal
K baixo	K baixo	Diuréticos, vômitos

Ca, cálcio; Mg, magnésio; K, potássio; HPT, hiperparatireoidismo; HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; CaR, receptor de cálcio; HAD, hipocalcemia autossômica dominante; HFHN, hipomagnesemia familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose; ATR, acidose tubular renal.

▶ Tratamento

A. Cálculos de estruvita

Estes cálculos são produzidos em consequência de ITU por bactérias produtoras de urease, só podendo ser tratados com abordagens clínica e cirúrgica combinadas. Em geral, são demasiado grandes (> 2 cm) para LECO, precisando ser removidos através de litotomia percutânea ou, em alguns casos, litotripsia a *laser* ureteroscópica. A cirurgia deve resultar em um rim livre de cálculos, visto que a presença de fragmentos infectados pode rapidamente levar à nova formação de um grande cálculo. Os antibióticos mostram-se úteis nos períodos perioperatório e pós-operatório imediatos, porém o seu uso crônico não tem nenhuma base. O ácido acetoidroxâmico (AHA) inibe a urease bacteriana, podendo impedir o crescimento e a formação de cálculos de estruvita; todavia, a ocorrência de efeitos colaterais significativos, como cefaleia e eventos trombóticos, faz com que esse fármaco seja menos útil. Os micro-organismos habituais que provocam a formação de cálculos de estruvita consistem em espécies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Enterobacter*, frequentemente muito resistentes aos antibióticos. Tratamentos repetidos para infecção urinária e procedimentos urológicos anteriores podem levar à colonização do trato urinário por esses micro-organismos. Pode ocorrer perda da função renal devido à obstrução e infecção persistentes. Os formadores de cálculos de estruvita já podem ter eliminado anteriormente cálculos em virtude de outras causas, como cistinúria, baixo pH urinário com cálculos de ácido úrico ou cálculos de cálcio de qualquer uma de suas etiologias. Por conseguinte, esses indivíduos devem ser avaliados de modo minucioso, obedecendo à sequência apresentada adiante, para identificar as causas da recidiva dos cálculos passíveis de prevenção.

B. Cálculos de cistina

Tais cálculos são produzidos apenas por anormalidades de herança autossômica recessiva do transportador de aminoácidos dibásico localizado no túbulo proximal do rim. Clinicamente, foram identificados dois tipos de cistinúria. Estudos genéticos recentes ligaram o tipo A (ou tipo I) a um defeito no rBAT, a unidade pesada do transportador de aminoácidos heteromérico; o tipo B (tipo não I) está ligado a anormalidades do b⁰, +AT, a subunidade leve do transportador. A apresentação clínica desses dois grupos é idêntica. A cistinúria é detectada através da análise dos cálculos e exames de triagem para cistina urinária. Se esta última for positiva, deverá ser coletada uma urina de 24 h para a determinação da creatinina e cistina a fim de confirmar o estado heterozigoto — habitualmente não formador de cálculos — ou o estado homozigoto formador de cálculos. Os níveis urinários de cistina > 300 mg/dia quase sempre indicam este último estado. O tratamento consiste na produção de volumes urinários superiores a 3 ℓ por dia, de até 5 ℓ, dependendo da excreção urinária de cistina. Como regra geral, 300 mg/ℓ podem ser dissolvidos em 1 ℓ, sendo preferível obter cerca de 2 vezes mais o volume urinário necessário, isto é, 2 ℓ para 300 mg/dia de cistina e 4 ℓ para 600 mg de cistina por dia. A cistina dissolve-se mais prontamente em uma urina com pH > 7; uma dose inicial razoável de

base consiste em 20 a 30 mEq de citrato de potássio 2 vezes/dia, sendo necessário um exame de urina de acompanhamento para verificar o pH e volume. Deve-se determinar o nível sérico de potássio, idealmente com 1 semana de tratamento, para assegurar que não tenha ocorrido hiperpotassemia. Qualquer elevação da creatinina sérica exige uma cautela especial no uso do potássio.

Em virtude do aumento do pH urinário em decorrência do tratamento, e tendo em vista que os pacientes com cistinúria podem possuir anormalidades que favorecem os cálculos de cálcio e podem ser agravadas por um pH urinário elevado, todos os pacientes devem ser minuciosamente avaliados com exames de urina de 24 h para a identificação dos fatores de risco para a formação de cálculos. Quando presentes, os exames de acompanhamento devem incluir os fatores de risco e uma avaliação de suas mudanças com o tratamento para evitar o excessivo crescimento de sais de cálcio sobre os cálculos de cistina (cálculos em casca de ovo). Os cálculos de cistina são difíceis de fraturar com a LECO, de modo que outras modalidades são habitualmente preferidas.

Quando o aporte de líquido e a alcalinização como únicas modalidades de tratamento não têm sucesso na prevenção de recidiva, podem-se utilizar agentes quelantes. Esses fármacos formam um dissulfeto de tiol-cisteína misto, mais solúvel do que a cistina. A D-penicilamina era usada; todavia, devido a seus efeitos colaterais, foi em grande parte suplantada pela α -mercaptopropionilglicina (tiopronina), que parece ser ligeiramente mais bem tolerada. A dose habitual consiste em comprimidos de 100 mg/dia em doses fracionadas, podendo a dose ser aumentada até 1.200 mg/dia; os efeitos colaterais consistem em perda do paladar — aliviada, em parte, por zinco suplementar — e, em certas ocasiões, reações graves, como febre, proteinúria e síndromes da doença do soro. O captopril liga-se também à cisteína, porém a queda da pressão arterial e reações alérgicas limitam o seu uso, além de sua eficácia ser controversa.

C. Cálculos de ácido úrico

Em todos os casos, esses cálculos ocorrem devido a um pH baixo (< 5,6) na urina de 24 h; o baixo volume de urina pode representar um fator contribuinte em alguns casos, como em pacientes com diarreia crônica. A excreção urinária elevada de ácido úrico quase sempre carece de importância. Qualquer ácido úrico presente em cálculos é suficiente para a realização de um exame de urina de 24 h para o risco de formação de cálculos, que irá revelar não apenas o pH urinário mas também outras anormalidades capazes de produzir a conversão em cálculos de cálcio quando o pH é elevado durante o tratamento.

O tratamento dos cálculos de ácido úrico consiste em elevar o pH urinário para 6, evitando valores muito altos do pH (> 6,5), que podem promover a formação dos cálculos de fosfato de cálcio. O citrato de potássio, 10 a 30 mEq 2 vezes/dia, é uma dose inicial razoável. Pode-se realizar um acompanhamento em 6 semanas para avaliar a necessidade de ajuste da dose. O alopurinol especificamente não é indicado para os cálculos de ácido úrico por não ser suficiente nem necessário.

Os indivíduos formadores dos cálculos de ácido úrico frequentemente apresentam obesidade ou diabetes, isto é, condições que reduzem o pH urinário através da resistência à insulina. O tratamento dos cálculos nos indivíduos obesos e a preservação

do tecido renal nos pacientes com diabetes fazem com que a prevenção da formação de cálculos seja particularmente importante nessa população de pacientes. Mesmo um único cálculo de ácido úrico é suficiente para determinar uma avaliação completa e tratamento. Tendo em vista a ampla faixa de pH urinário, e como não é possível prever a resposta ao tratamento, não existe nenhuma base para o tratamento empírico com uma dose arbitrária de álcali sem a realização de um exame de urina. Além disso, nos pacientes com diabetes e nos com outros distúrbios do processamento do potássio, o acompanhamento deve incluir a determinação do nível sérico de potássio. A prática dos autores é verificar o potássio sérico em 1 semana, mesmo se o nível de potássio basal estiver na faixa normal alta, ou se a creatinina sérica se encontrar acima do normal, ou, ainda, quando fármacos que reduzem a excreção renal de potássio estão sendo utilizados. Os autores também costumam verificar o potássio sérico toda vez que um novo exame de urina é realizado.

Os cálculos de urato de amônio ácido diferem na sua etiologia. Este sal se precipita na presença de um pH mais alto (de cerca de 5,7), quando o nível urinário de amônia se encontra elevado. Nos seres humanos, a causa quase sempre consiste em diarreia crônica, orgânica ou uso abusivo de laxativos, com hipopotassemia, que estimula a produção de amônia. O tratamento exige a correção do problema intestinal subjacente.

D. Cálculos de cálcio

1. Cálculo isolado — Diferente da situação observada com os cálculos de estruvita, cistina ou ácido úrico, em que mesmo a presença de um único cálculo exige tratamento específico, os pacientes que formaram apenas um cálculo de cálcio têm duas opções práticas e clinicamente seguras. Nos pacientes que evitam a desidratação e mantêm um volume urinário razoável de 2 l ou mais por dia, apenas cerca de um terço sofre recidiva do cálculo em 5 anos. A hidratação maciça e sustentada, com um fluxo urinário de quase 3 l, reduz essa taxa para cerca de 10%, constituindo uma impressionante diminuição. Os pacientes bem instruídos sobre a litíase renal desempenham um importante papel em seu próprio tratamento, visto que frequentemente podem decidir que medida clínica conservadora irão implementar. Conhecemos alguns pacientes satisfeitos com o tratamento esporádico, porém outros, talvez mais exigentes, preferem uma proteção mais ativa. Ingestão muito alta de líquidos é razoável para eles. Quando desejam mais, podem ser tratados como se tivessem múltiplos cálculos. Ao rotular um indivíduo como formador de um único cálculo, incluímos a radiografia; o cálculo simples significa apenas um cálculo, clinicamente ou por radiografia.

2. Múltiplos cálculos

A. FORMADORES DE CÁLCULOS MAIS ABUNDANTES — Os formadores de cálculos de estruvita, cistina e ácido úrico em seu conjunto dificilmente podem ser comparados mesmo com uma fração dos que apresentam múltiplos cálculos de cálcio. Na prática clínica, bem mais da metade e mesmo dois terços dos casos consistem em cálculos de cálcio. Mesmo assim, não aprofundamos nossos comentários, exceto que as causas dos cálculos de cálcio são muito diversas, e os tratamentos variam. A avaliação

assemelha-se à realizada para todos os formadores de cálculos, exceto que pelo menos duas amostras completas de urina para os fatores de risco de cálculos (Quadro 40.1) são aconselhadas para detectar a etiologia dos cálculos e orientar o tratamento (Quadro 40.4). Em todos os formadores de múltiplos cálculos de cálcio, o maior volume urinário capaz de ser obtido em determinado paciente é a meta clínica apropriada. Não iremos repetir essa máxima clínica, porém sempre a praticamos.

(1) Hipercalciúria idiopática (HI) — O diagnóstico é estabelecido pelos níveis urinários elevados de cálcio (> 250 ou 300 mg/dia para homens e mulheres ou > 4 mg/kg/dia para ambos os sexos), nível sérico normal de cálcio e exclusão de hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, excesso de vitamina D, excesso de suplementos de cálcio, doença óssea rapidamente progressiva, neoplasia maligna, sarcoidose e imobilização. Quase todos os formadores de cálculos com hipercalciúria apresentam HI. A etiologia ainda não foi elucidada por completo, porém a natureza familiar do distúrbio aponta para predisposição genética. Os pacientes apresentam maior absorção do cálcio dos alimentos e maior perda de cálcio na urina. Embora se tenha proposto o uso de protocolos para dividir os pacientes nos subtipos “absortivo” e “com perda renal”, os dois grupos, na prática, não são claramente diferenciados. Além disso, estudos recentes documentam a ocorrência de perda mineral óssea e maiores fraturas em pacientes com cálculos renais, o que sugere algum risco de perda mineral óssea em todos os pacientes com hipercalciúria. Por conseguinte, dieta com baixo teor de cálcio raramente é utilizada no tratamento da hipercalciúria, visto que pode agravar a perda de mineral ósseo; além disso, não foi constatado ser efetivo tal tratamento.

O tratamento da HI visa à redução da perda urinária de cálcio, diminuindo, assim, a supersaturação da urina. Três estudos clínicos sobre o tratamento documentam a eficácia dos diuréticos tiazídicos para reduzir a excreção urinária de cálcio e recidiva dos cálculos. Os fármacos estudados consistiram na clortalidona, 25 a 50 mg/dia, hidroclorotiazida, 25 mg 2 vezes/dia, e indapamida, $2,5$ mg/dia, tendo sido a redução da formação de cálculos, em média, de uma taxa de recidiva de 50 a 70% em 3 anos para cerca de 15 a 20% . Sabe-se que os fatores nutricionais influenciam a excreção de cálcio na HI. Um estudo documentou excelentes resultados com dieta hipoproteica e com baixo teor de sódio em homens, em comparação com resultados menos satisfatórios com uma dieta com baixo teor de cálcio.

O uso de tiazídicos é convencional; a perda de potássio é minimizada ao reduzir o aporte nutricional de sódio. A reposição mostra-se mais apropriada com citrato de potássio, se o nível urinário de citrato estiver baixo; entretanto, deve-se preferir um sal de cloreto de potássio se o pH urinário for superior a $6,2$, visto que o citrato pode aumentar o pH e promover a conversão na formação dos cálculos de fosfato. Recomenda-se um exame de urina de acompanhamento para verificar a redução do cálcio urinário e ajustar o sódio da dieta, se necessário. O nível sérico de potássio deve ser obtido, e a hipopotassemia tratada. Pode-se administrar amilorida em comprimidos de 5 mg, 1 a 2 /dia, quando necessário, para reduzir as perdas de potássio. A depleção de potássio pode diminuir o citrato urinário (ver adiante), e isso é corrigido através de repleção do potássio.

(2) Hiperparatireoidismo primário — Essa doença é sugerida pela hipercalciúria com hipercalcemia, sendo reforçada por níveis séricos reduzidos de fosfato. Deve-se determinar o nível sérico de paratormônio (hormônio paratireoidiano, PTH), e o diagnóstico requer a ausência de redução do PTH. Um nível sérico normal ou elevado do PTH com níveis séricos elevados de cálcio é suficiente para o diagnóstico desde que o uso de tiazídicos — que podem elevar o cálcio sérico — e de lítio, que provoca uma regulação anormal das paratireoides, seja afastado.

De modo semelhante, o hipertireoidismo também produz esse resultado. A sarcoidose, a maioria dos estados hipercalcêmicos malignos e o excesso de vitamina D suprimem os níveis séricos de PTH. A elevação do nível sérico de cálcio pode ser modesta ($10,5$ ou menos), de modo que é prudente obter múltiplas amostras de sangue devido à alta ocorrência de resultados altos limítrofes. No momento, essa doença exige tratamento cirúrgico. Os novos agentes calcimiméticos ainda não são fármacos comprovados para este fim*, sendo o seu custo extremamente alto.

(3) Hipocitratúria — Os baixos níveis de citrato urinário (inferiores a 450 e 350 mg/dia nas mulheres e homens, respectivamente) não são raros, podendo promover a formação dos cálculos de cálcio, visto que o citrato se liga aos íons cálcio, inibindo a cristalização dos sais de cálcio. Três estudos clínicos do citrato de potássio levaram a resultados divergentes. Dois estudos clínicos bem conduzidos mostraram resultados positivos quase idênticos aos obtidos com os tiazídicos na HI. O terceiro estudo não demonstrou nenhum efeito do citrato, principalmente pelo fato de que a recidiva no grupo placebo foi tão baixa quanto a do grupo com tiazídico ou citrato. Os sais de citrato de sódio nunca foram utilizados em um estudo clínico, tendo a desvantagem teórica de aumentar possivelmente a pressão arterial e o cálcio urinário. Os produtos típicos incluem muitos pós de citrato de potássio genéricos que precisam ser dissolvidos em água e usados em uma dose de 25 a 30 mEq 2 vezes/dia. Existe apenas uma forma comercial em comprimidos de 10 mEq, que deve ser administrada em 1 ou 2 comprimidos 2 ou 3 vezes/dia, sendo, porém, necessário um exame de urina de acompanhamento para confirmar os resultados. Como no caso dos formadores dos cálculos de ácido úrico, é preciso realizar determinações do nível sérico de potássio em intervalos apropriados para segurança. Os sais de potássio deverão ser usados com extrema cautela se a função renal se encontrar diminuída ou o paciente estiver recebendo fármacos que comprometam a excreção de potássio.

(4) Hiperuricosúria com cálculos de oxalato de cálcio — A excreção urinária diária de ácido úrico > 750 ou 800 mg nas mulheres e nos homens, respectivamente, parece promover a formação dos cálculos de OxCa, talvez ao favorecer a cristalização de OxCa. Em um estudo clínico, o alopurinol, em uma dose de 200 mg/dia, reduziu a recidiva dos cálculos com a mesma eficiência observada com os tiazídicos e o citrato de potássio. A hiperuricosúria é um fenômeno nutricional, relacionado com o elevado consumo de carne, podendo ser reduzida pela dieta. Nenhum estudo clínico documentou o benefício da dieta, e pode

* N.R.T.: no entanto, podem ser usados no tratamento de hiperparatireoidismo secundário dos pacientes dialíticos.

Quadro 40.4 Causas dos cálculos de cálcio

Hipercalcúria idiopática	Hipercalcúria + normocalcemia + exclusões clínicas
HPT primário	Hipercalcúria + hipercalcemia + exclusões clínicas
Hipocitratúria	Citrato urinário baixo
Hiperuricosúria	Ácido úrico urinário elevado
ATR	Baixo nível sérico de HCO_3^- , pH urinário > 6,5, K sérico baixo
Hiperoxalúria dietética	Oxalato urinário elevado
Hiperoxalúria entérica	Oxalato urinário elevado + má absorção do intestino delgado
Hiperoxalúria primária	Oxalato urinário elevado + exclusões clínicas
Ressecção do cólon, ileostomia	Contexto clínico
Hábito, ambiente	Contexto clínico

HPT, hiperparatireoidismo; ATR, acidose tubular renal.

ser difícil realizá-la. Se os cálculos constituírem um problema clínico grave, o alopurinol será uma alternativa razoável.

(5) Acidose tubular renal (ATR) distal — Trata-se de uma condição rara de diminuição da capacidade renal de reduzir normalmente o pH da urina, que pode ser genética ou adquirida. A excreção de ácido encontra-se reduzida, provocando acidose metabólica. São comuns a hipopotassemia e hipocitratúria. O cálcio urinário pode estar elevado devido à acidose, e o pH urinário alto favorece a formação de cálculos de fosfato de cálcio e a nefrocalcinose. O citrato de potássio, 2 a 4 mEq/kg/dia em doses fracionadas, pode corrigir a acidose e hipopotassemia, bem como reverter a hipercalcúria. Se o cálcio urinário permanecer elevado, poderão ser utilizados tiazídicos. A ATR genética não precisa causar doença renal progressiva se tratada. A síndrome de Sjögren constitui uma causa mais comum da ATR com cálculos; trata-se de distúrbio imune que pode causar insuficiência renal crônica. Outras etiologias da ATR incluem qualquer estado de hiperglobulinemia, como doença reumatoide e doenças vasculares do colágeno.

(6) Hiperoxalúria dietética — Nela, o oxalato situa-se habitualmente entre 50 e 80 mg/dia (oxalato normal < 50 mg/dia), mostrando-se variável. As fontes de oxalato pré-formado são de origem vegetal, e o consumo de espinafre, nozes, cacau e pimenta em excesso é muito comum na prática. O consumo elevado de proteína estimula a produção endógena de oxalato. Talvez a situação mais comum seja uma dieta pobre em cálcio, que permite a absorção do oxalato nutricional em lugar de sua precipitação no lúmen intestinal. O tratamento dietético inclui aporte normal de cálcio (800 a 1.000 mg) dos alimentos, ausência de suplementos, redução do consumo de proteína e evitar o consumo excessivo de alimentos ricos em oxalato. Entretanto, nenhum estudo clínico fundamenta essas medidas.

(7) Hiperoxalúria entérica — É uma síndrome de má absorção do intestino delgado de qualquer etiologia, porém habitualmente causada por doença de Crohn, ressecção intestinal ou derivação intestinal da obesidade, e excessiva absorção colônica subsequente de oxalato. Os níveis urinários de oxalato podem variar de 50 a 150 mg/dia, e o diagnóstico baseia-se no contexto clínico. Além de evitar o consumo de alimentos ricos em oxalato e o consumo excessivo de proteína, podem ser utilizados suplementos de carbonato de cálcio — 500 a 1.000 mg — em cada refeição para precipitar o oxalato da dieta. A redução do conteúdo de gordura da dieta pode diminuir a ligação do cálcio por ácidos graxos não digeridos, com redução do oxalato urinário. A colestiramina, 2 a 4 g em cada refeição, adsorve tanto os ácidos graxos quanto o oxalato e reduz o oxalato urinário. O citrato de potássio compensa a perda intestinal de bicarbonato habitualmente observada assim como eleva os níveis urinários de pH e citrato. Na experiência dos autores, tais medidas podem reduzir a formação de cálculos, embora nenhum estudo clínico comprove essa declaração. A hiperoxalúria entérica pode causar lesão renal, como doença renal terminal, de modo que o tratamento precisa ser agressivo e persistente.

(8) Hiperoxalúria primária (HOP) — A HOP tipos I e II origina-se de mutações genéticas de um dos dois genes que controlam a produção de oxalato, principalmente pelo fígado. O nível urinário de oxalato pode variar de 80 a 300 mg/dia. Os pacientes podem apresentar cálculos, cuja formação começa até mesmo na infância, e a insuficiência renal constitui um resultado comum devido à lesão causada pelos níveis elevados de oxalato. Uma fração de pacientes apresenta uma redução do oxalato urinário em resposta à piridoxina, em doses que variam de 10 a 300 mg/dia; é melhor tentar esse tratamento em todos os casos, iniciando com as doses mais baixas e aumentando-as posteriormente. O volume urinário muito alto e, talvez, a administração de citrato de potássio e fosfato de potássio neutro, 1 a 2 g/dia em doses fracionadas, podem diminuir o nível urinário de oxalato. Todavia, na prática, ninguém deve tentar tratar esse distúrbio sem orientação continuada de um centro de referência de nefrolitíase, o que habitualmente significa que os pacientes precisam viajar. O transplante preemptivo de fígado e rim constitui o tratamento definitivo para a HOP tipo I quando a doença renal começa a progredir, visto que a oxalose sistêmica pode provocar lesão dos vasos sanguíneos, nervos e coração.

(9) Ressecção do cólon — Tal ressecção, frequentemente com ileostomia, provoca diarreia com decorrentes volume urinário baixo, perda de bicarbonato, assim como baixos níveis de pH e citrato urinários, levando, por isso, à formação dos cálculos de oxalato de cálcio e ácido úrico. O tratamento é óbvio: consumo de líquidos, reposição de álcali, de sódio ou de potássio e medidas dietéticas para minimizar a diarreia. Contudo, na prática é difícil atingir essas metas.

(10) Hábitos e ambiente — Na presença ou ausência de anormalidade metabólica associada à formação de cálculos, alguns indivíduos são predispostos a condições de baixo consumo de líquidos e/ou ambientes causadores de desidratação, tendendo a formar cálculos. O baixo volume urinário habitual não é raro, sendo difícil de tratar. A desidratação no local de trabalho

decorre de numerosas causas, como ambientes quentes, viagens aéreas frequentes, restrição deliberada de líquidos — por exemplo, em professores e cirurgiões — e pessoas que trabalham ao ar livre. Esses indivíduos podem modificar brevemente seus hábitos quando são coletadas amostras de urina de 24 h, de modo que seus verdadeiros hábitos não são conhecidos, podendo eles não descrevê-los, a não ser que solicitados. O tratamento é óbvio, mas pode ser desafiador.

(11) O problema dos cálculos de fosfato de cálcio — O cálcio cristaliza-se com fosfato em lugar do oxalato quando o pH da urina mantém-se persistentemente alto, isto é, acima de 6,3 durante as 24 h. Uma forma é o cálculo de fosfato de cálcio monodrogenado (bruchita), estando estes cálculos associados à obstrução dos dutos coletores terminais com cristais e a doença renal significativa. A apatita é outro cálculo habitual, porém a sua patologia renal ainda não foi estabelecida. Por conseguinte, todos os cálculos devem ser analisados, e, se a fase de fosfato de cálcio for predominante, ou se houver qualquer bruchita, deverá ser evitado o uso de suplementos de álcalis, desnecessários para elevar o pH urinário, visto que este certamente já se encontra elevado. A hipocitraturia com pH urinário alcalino representa um problema comum e especial, algumas vezes designado ATR incompleta, em que o pH do sangue se mostra normal, porém o baixo nível de citrato com pH urinário elevado sugere um defeito de acidificação. Somos céticos com referência a esta formulação e desconfiados do álcali; quando o citrato de potássio

pode elevar a excreção urinária de citrato em tais circunstâncias, sem aumento do pH urinário, nós o utilizamos; caso contrário, usamos líquidos e outros meios.

Abate N *et al.*: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65(2):386.

Evan AP *et al.*: Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;67:576.

Parks JH *et al.*: Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed kidney stones. *Kidney Int* 2004;66(2):777.

► Prognóstico

A recidiva dos cálculos de cálcio pode diminuir com o tratamento, utilizando uma combinação de medicamentos e dieta; sem tratá-los, a recidiva é provável, embora possa ocorrer depois de vários anos. Os cálculos de cistina e ácido úrico, bem como os associados à hiperoxalúria tendem muito a sofrer frequentes recidivas sem tratamento. Embora a maioria dos cálculos de cálcio seja eliminada, alguns necessitam de intervenção cirúrgica. Os episódios repetidos de eliminação de cálculos, bem como as consequentes obstrução e realização de procedimentos podem resultar em alguma perda de função renal, cuja preservação através de prevenção não foi testada, sendo, porém, possível. A terapia preventiva pode diminuir a necessidade de procedimentos cirúrgicos para a remoção dos cálculos.

Hipertensão primária (essencial)

Peter D. Hart, MD, e George L. Bakris, MD

41



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hipertensão primária em adultos a partir dos 18 anos é definida como pressão arterial de 140/90 mmHg ou mais, com base no valor médio de duas ou mais leituras da pressão arterial (PA) corretamente obtidas com o indivíduo sentado, em duas ou mais visitas clínicas.
- ▶ A PA normal consiste em PA sistólica (PAS) < 120 mmHg e PA diastólica (PAD) < 80 mmHg.
- ▶ A pré-hipertensão é definida como PAS de 120 a 139 mmHg ou PAD de 80 a 89 mmHg.
- ▶ A hipertensão do estágio 1 é definida por elevação da PAS para 140 a 159 mmHg ou da PA diastólica para 90 a 99 mmHg.
- ▶ A hipertensão do estágio 2 é definida por elevação da PAS \geq 160 mmHg ou PAD \geq 100 mmHg.
- ▶ O valor da PA isoladamente é inadequado para o estabelecimento de um diagnóstico, devendo ser interpretado no contexto do risco cardiovascular global do paciente, mais facilmente estimado através da avaliação de outros distúrbios concomitantes e lesão de órgãos-alvo (LOA).

▶ Considerações gerais

A hipertensão acomete mais de 29% dos adultos norte-americanos, constituindo, nos EUA, o motivo mais comum das visitas nos consultórios médicos. Nos EUA, a expectativa é a de que ocorra um aumento na prevalência da hipertensão devido, em grande parte, à epidemia da obesidade e envelhecimento da população. Com efeito, dados fornecidos pelo estudo de saúde Framingham sugerem que os indivíduos com PA normal (< 120/80 mmHg) aos 55 anos apresentam um risco de 90% de desenvolver hipertensão durante a sua vida. Além disso, a existência de uma relação linear entre a PA e o risco de eventos cardiovasculares foi bem-establishada, de modo que, quanto mais elevada a PA, maior a probabilidade de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e acidente vascular encefálico.

Apesar da maior prevalência da hipertensão, bem como de sua morbidade e mortalidade associadas, as taxas de controle atuais são inadequadas. Apenas 34% dos indivíduos com hipertensão têm a sua PA controlada para meta de PA < 140/90 mmHg. Os fatores primordiais responsáveis pelo controle inadequado da PA incluem a falha dos médicos em prescrever (1) modificações no estilo de vida, (2) doses adequadas de medicamentos anti-hipertensivos e (3) combinações apropriadas de fármacos, além da maior ocorrência de hipertensão sistólica isolada no indivíduo idoso, cujo tratamento é consideravelmente mais difícil.

Fatores de risco

O Joint National Committee (JNC) 7 recomenda que intervenções específicas de saúde pública, como diminuir o consumo de calorias, gordura saturada e sal, particularmente nos alimentos processados, e aumentar a atividade física, sejam fortemente incentivadas tanto no ambiente escolar quanto no contexto comunitário. Essa estratégia pode produzir um deslocamento na distribuição da PA de uma população para níveis mais baixos e, assim, diminuir potencialmente os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da hipertensão durante o tempo de sobrevivência de um indivíduo.

▶ Avaliação clínica

A. Medida da pressão arterial

A medida e interpretação acuradas da PA são fundamentais para o diagnóstico e tratamento da hipertensão. As recomendações delineadas a seguir ajudam a padronizar a técnica e melhorar a acurácia das leituras da PA:

- Os pacientes devem abster-se de bebidas contendo cafeína ou álcool, ou do uso de tabaco 30 min antes da medição da PA.
- Utilizar o tamanho apropriado do manguito para a circunferência do braço do paciente (a bolsa inflável do manguito deve corresponder a pelo menos 80% da circunferência do braço).
- Centralizar a bolsa inflável do manguito sobre a artéria braquial, com a borda inferior a uma distância de 2,5 cm da fossa antecubital.

- Auscultar a artéria braquial utilizando a campânula do estetoscópio com pressão mínima exercida sobre a pele. Insuflar o manguito até 20 mmHg acima da pressão em que o pulso palpável da artéria radial desapareça. Utilizar um esfigmomanômetro adequadamente calibrado.
- Manter a velocidade de desinsuflação da coluna de mercúrio em 2 a 3 mmHg/s.
- Efetuar múltiplas medidas em diferentes ocasiões, na posição sentada, com as costas do paciente apoiadas, durante 5 min, estando o braço em nível do coração.
- Obter pelo menos duas leituras em cada visita com o maior intervalo possível entre elas.
- Evitar a “preferência do último algarismo” (mais de 20% das medidas terminam com um número par, ou seja, “arredondar” a medida).
- Medir inicialmente a PA em ambos os braços e, posteriormente, no braço com a PA mais alta se a diferença for superior a 10/5 mmHg.

1. Medida domiciliar da pressão arterial — As medidas domiciliares da PA são indicadas para (1) avaliar a hipertensão do jaleco branco, (2) avaliar a LOA em resposta à terapia com agentes anti-hipertensivos e (3) melhorar a adesão do paciente à terapia. Tipicamente, as leituras das medidas domiciliares da PA são mais baixas (em média, de 12/7 mmHg) e correlacionam-se melhor com um risco de futura mortalidade do que as medidas realizadas no consultório. Os indivíduos com medidas domiciliares da PA > 135/85 mmHg são geralmente considerados portadores de hipertensão.

2. Monitoração ambulatorial da pressão arterial — As leituras ambulatoriais da PA fornecem dados da PA durante as atividades diárias e o sono, correlacionando-se melhor com a LOA, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e taxas de eventos cardiovasculares do que as medidas domiciliares ou realizadas no consultório. A monitoração ambulatorial da pressão arterial é indicada para a avaliação da hipertensão do jaleco branco na ausência de LOA, hipertensão episódica, hipertensão aparentemente resistente a fármacos, sintomas hipotensivos induzidos por fármacos e disfunção autonômica. Como no caso das medidas domiciliares da PA, deve-se considerar a presença de hipertensão em pacientes cuja PA média durante o dia seja > 135/85 mmHg ou > 125/75 mmHg durante o sono. Estudos recentes de desfechos demonstraram um aumento do risco cardiovascular associado a perfis anormais de monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (p. ex., ausência de descenso noturno da PA).

HIPERTENSÃO DO JALECO BRANCO — Cerca de 25% dos indivíduos com hipertensão apresentam leituras da PA consideravelmente mais altas no consultório ou hospital do que àquelas realizadas em casa, no trabalho ou através de MAPA, o que ocorre mais comumente nos indivíduos idosos. As consequências clínicas desse diagnóstico consistem em maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade relacionada em comparação com os pacientes normotensos, sem hipertensão do jaleco branco, porém com menor risco do que aqueles com hipertensão primária. É necessária monitoração ambulatorial de 24 h, juntamente

com um exame físico normal, para confirmar o diagnóstico. Foi sugerido que alguns estímulos elevam a PA apenas transitoriamente e de modo reversível, e outros autores consideram que todos esses pacientes irão finalmente desenvolver hipertensão sustentada. Na atualidade, são recomendadas modificações no estilo de vida com frequente monitoração da PA.

B. Achados laboratoriais

Os pacientes com hipertensão essencial devem ser submetidos a uma pesquisa limitada, visto que a realização de exames laboratoriais extensos pode não ser gratificante.

1. Exames cardíacos — A HVE constitui medida objetiva da gravidade e duração da hipertensão, devendo ser rotineiramente avaliada em todos os pacientes com um eletrocardiograma, embora o ecocardiograma pareça constituir um melhor preditor de eventos cardiovasculares futuros. Outros exames laboratoriais iniciais incluem um lipidograma com jejum de 9 a 12 h, com determinação da lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídios, hematócrito e bioquímica do sangue, incluindo nível de glicose.

2. Prova de função renal — As atuais recomendações para a avaliação da função renal incluem níveis séricos de ureia e creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG) estimada, eletrólitos e exame de urina para a detecção de hemácias, leucócitos, cilindros ou proteinúria. Os exames opcionais incluem medição da excreção urinária de albumina ou razão albumina/creatinina e microalbuminúria (excreção de proteína entre 30 e 300 mg/dia). Observação: todos os pacientes mesmo com traços positivos de proteína nas tiras reagentes de rotina devem efetuar um exame de urina para a verificação da razão albumina/creatinina.

C. Exames especiais

A avaliação clínica inicial de um indivíduo com leituras elevadas da PA deve considerar os seguintes objetivos:

- Estabelecer um diagnóstico acurado de hipertensão.
- Definir a presença ou ausência de LOA relacionada com a hipertensão (Quadro 41.1).
- Efetuar uma triagem para outros fatores de risco cardiovasculares (CD) ou comorbidades que frequentemente acompanham a hipertensão (Quadro 41.1).
- Estratificar o risco de doença cardiovascular.
- Investigar a probabilidade de hipertensão secundária e iniciar outros exames complementares para confirmar ou excluir o diagnóstico.
- Obter dados que possam ser úteis na escolha da terapia e definição do prognóstico.

Os aspectos mais importantes da anamnese incluem a história natural da hipertensão, fatores de agravamento, extensão da LOA e presença de outros fatores de risco. É preciso identificar os indícios clínicos que sugerem possível hipertensão secundária. As principais metas do exame físico consistem em procurar manifestações de lesão de órgãos-alvo e evidências de hipertensão

Quadro 41.1 Fatores de risco cardiovasculares e lesão de órgãos-alvo associados à hipertensão**Fatores de risco maiores**

Hipertensão
 Tabagismo
 Obesidade (índice de massa corporal ≥ 30)
 Sedentarismo
 Dislipidemia
 Diabetes melito
 Microalbuminúria ou doença renal crônica
 Idade (homens > 55 anos ou mulheres > 65 anos)
 História familiar de doença cardiovascular prematura (homens > 55 anos ou mulheres > 65 anos)

Lesão de órgão-alvo

Hipertrofia ventricular esquerda
 Angina de peito ou infarto do miocárdio breve
 Revascularização coronária anterior
 Insuficiência cardíaca congestiva
 Doença renal crônica
 Ataque isquêmico transitório
 Doença arterial periférica
 Retinopatia

secundária. Os aspectos primordiais incluem verificação da PA no braço contralateral, fundoscopia, índice de massa corporal, circunferência da cintura, ausculta de sopros na carótida, abdominal e na artéria femoral, bem como detecção de edemas nos membros inferiores.

Complicações

A hipertensão está associada a riscos cardiovasculares maiores, como doença cardiovascular prematura, insuficiência cardíaca congestiva, HVE, acidente vascular encefálico, doença renal crônica e doença renal terminal.

Tratamento

A principal meta da terapia anti-hipertensiva consiste em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares e renais utilizando os métodos menos invasivos possíveis. Com efeito, em estudos clínicos realizados, o controle adequado da PA foi associado a uma redução média de mais de 50% na incidência de insuficiência cardíaca congestiva, de mais de 20% na incidência do infarto do miocárdio e mais de 35% na incidência do acidente vascular encefálico. Por conseguinte, o JNC 7 e outras diretrizes norte-americanas recomendam que os pacientes com hipertensão tenham a sua PAS reduzida para menos de 140 mmHg e a PAD para menos de 90 mmHg. Nos pacientes com hipertensão e diabetes ou doença renal crônica, a meta recomendada da PA é inferior a 130/80 mmHg.

Modificações apropriadas no estilo de vida são fortemente recomendadas aos pacientes com pré-hipertensão ou hipertensão. Deverá ser iniciado o uso de medicamentos anti-hipertensivos se a PA for superior a 140/90 mmHg apesar de uma prova adequada de tratamento não farmacológico. Deve-se considerar fortemente a administração de dois fármacos aos pacientes com PA basal de mais de 20/10 mmHg acima da meta ou hipertensão do estágio 2. Esta estratégia aumenta a probabilidade de obter a meta da PA em um período de tempo razoável; entretanto, deve ser usada com cautela nos pacientes com diabetes e indivíduos idosos que correm maior risco de desenvolver hipotensão ortostática.

A. Modificações no estilo de vida

O JNC 7 recomenda uma perda de peso para os pacientes com sobrepeso ou obesos com hipertensão, restrição do consumo alimentar de sódio para ≤ 100 mEq/dia (2,4 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio), como parte do plano de alimentação das Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), e consumo moderado de álcool que não ultrapasse duas doses por dia. Aconselha-se também um aumento da atividade física, como caminhada rápida durante pelo menos 30 min, cerca de 5 dias/semana (Quadro 41.2). Além disso, recomenda-se o abandono do tabagismo para melhorar a saúde cardiovascular. Os benefícios dessas intervenções consistem em reduzir a PA, aumentar a eficácia anti-hipertensiva e diminuir os riscos cardiovasculares.

B. Tratamento farmacológico

Estudos clínicos recentes demonstraram de modo convincente que a redução da PA pela maioria dos agentes anti-hipertensivos diminui a morbidade e mortalidade cardiovasculares e renais associadas à hipertensão. O JNC 7 recomenda o uso de diuréticos tipo tiazídico em baixas doses (p. ex., 12,5 a 25 mg de clortalidona ou hidroclorotiazida) como terapia inicial para a maioria dos pacientes com hipertensão, seja isoladamente na hipertensão do estágio 1, seja em combinação com outros agentes, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) ou betabloqueadores, na hipertensão do estágio 2. Estudos clínicos recentes, como o Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), demonstraram que o esquema baseado em diuréticos tiazídicos evita ou diminui as complicações cardiovasculares da hipertensão e está associado a uma baixa taxa de complicações metabólicas. A maioria dos pacientes necessita de dois ou mais agentes anti-hipertensivos para atingir a meta da PA recomendada. Se a monoterapia com tiazídicos em baixas doses não for adequada para alcançar a meta da PA, poderá ser acrescentado um inibidor da ECA ou um BRA. Esta combinação mostra-se sinérgica e eficaz para reduzir a PA, particularmente em indivíduos afro-americanos e idosos. Outros agentes anti-hipertensivos podem ser acrescentados de modo sequencial ou substituídos em intervalos mensais até que seja alcançada a meta da PA (Fig. 41.1). Alcançada a meta da PA, e quando esta permanece estável, os pacientes podem ser acompanhados em intervalos de 3 a 6 meses.

Quadro 41.2 Modificações no estilo de vida para o tratamento da hipertensão essencial¹

Modificação	Recomendação	Redução aproximada da pressão arterial sistólica ²
Redução do peso	Manter um peso corporal normal (índice de massa corporal de 18,5 a 24,9 kg/m ²)	5 a 20 mmHg/10 kg
Adotar o plano de alimentação DASH	Consumir uma dieta rica em frutas, vegetais e produtos derivados do leite com baixo teor de gordura, com conteúdo reduzido de gordura saturada e gordura total	8 a 14 mmHg
Redução do sódio alimentar	Reduzir o consumo de sódio alimentar para não mais do que 100 mmol/dia (2,4 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio)	2 a 8 mmHg
Atividade física	Realizar uma atividade física aeróbica regular, como caminhada rápida (pelo menos 30 min/dia, na maioria dos dias da semana)	4 a 9 mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo a não mais que duas doses (p. ex., 700 mL de cerveja, 300 mL de vinho ou 90 mL de uísque com teor alcoólico de 40%) por dia para a maioria dos homens e não mais que uma dose por dia para as mulheres e pessoas de menor peso corporal	2 a 4 mmHg

¹Para a redução global dos riscos cardiovasculares, abandonar o tabagismo.

²Os efeitos da implementação dessas modificações dependem da dose e do tempo, podendo ser maiores para alguns indivíduos.

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension.

C. Tratamento de condições clínicas específicas

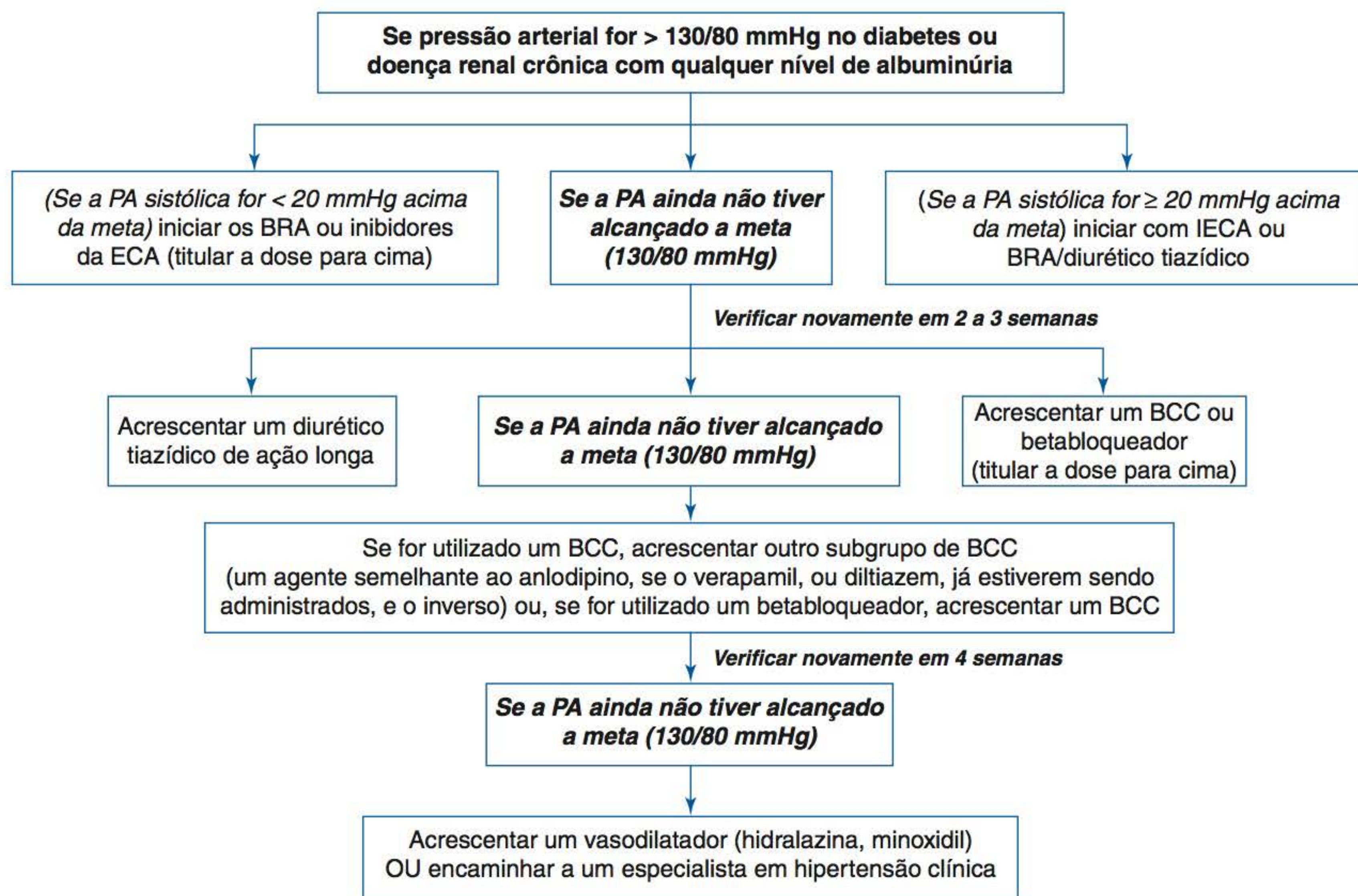
As recomendações gerais para a terapia inicial devem ser adaptadas de acordo com determinadas condições clínicas, em que o uso de agentes anti-hipertensivos específicos demonstrou ser benéfico com base nos dados dos resultados de estudos clínicos — designadas pelo JNC 7 como indicações mandatórias, como a demonstração de que os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como os inibidores da ECA ou os BRA, melhoram o desfecho em contextos de alto risco, como pacientes com diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença renal crônica ou albuminúria, e os betabloqueadores melhoram a sobrevivência dos pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e infarto do miocárdio anterior.

1. Diabetes e hipertensão — A associação de hipertensão e diabetes aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares e doença renal terminal em comparação com um dos fatores de risco. Estudos clínicos de desfechos e diretrizes recentes solidificaram o papel dos antagonistas da renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da ECA e os BRA em retardar a progressão da nefropatia diabética, bem como reduzir os eventos cardiovasculares, sendo indicados como agentes de primeira escolha para todos os pacientes com diabetes. Além disso, com base no estudo clínico ALLHAT, os diuréticos tiazídicos podem ser incluídos como parte da terapia farmacológica para a maioria dos pacientes com diabetes. Em geral, são necessárias combinações de dois ou mais agentes anti-hipertensivos para alcançar a meta da PA recomendada de menos de 130/80 mmHg. Se a meta

da PA não for obtida, deverão ser acrescentados outros fármacos, como BCC e betabloqueadores vasodilatadores, até atingir a meta da PA.

2. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) — A hipertensão constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento subsequente de insuficiência cardíaca tanto sistólica quanto diastólica. Para muitos pacientes, a HVE representa importante etapa intermediária, resultando em “doença cardíaca hipertensiva” com o comprometimento do enchimento VE e aumento da rigidez ventricular. A meta da PA para a maioria dos pacientes com ICC é de menos de 140/90 mmHg. Os pacientes assintomáticos com “redução da função VE” [fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40%] melhoram tanto a PA quanto o prognóstico de longo prazo com IECA e betabloqueador, e os pacientes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática necessitam de agentes adicionais, como BRA, antagonistas da aldosterona e diuréticos de alça. O tratamento da hipertensão nos pacientes com ICC e função VE preservada não foi tão bem estudado. Em geral, são recomendados betabloqueadores e BCC não diidropiridínico (DHP) para aumentar o tempo de enchimento diastólico e diminuir a frequência cardíaca; entretanto, no momento não existem estudos clínicos randomizados com dados de desfechos para demonstrar a sua eficácia de longo prazo.

3. Doença arterial coronária (DAC) — A coexistência de DAC e hipertensão constitui uma indicação à terapia com múltiplos agentes anti-hipertensivos para atingir a meta da PA de menos de 140/90 mmHg. Nos pacientes com hipertensão e angina



▲ **Fig. 41.1** Algoritmo para o tratamento da hipertensão essencial na doença renal. PA, pressão arterial; ECA, enzima conversora da angiotensina; IECA, inibidores da ECA; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio.

estável, recomenda-se fortemente o uso de betabloqueadores, porém os BCC de ação longa constituem alternativas apropriadas e eficazes com base nos resultados de estudos clínicos recentes de desfechos, como o International Verapamil/Trandolapril Study, em que mais de 22 mil pacientes com hipertensão e doença coronária foram randomizados para receber atenolol ou verapamil. Os pacientes com síndromes coronárias agudas ou pós-infarto do miocárdio devem ser inicialmente tratados com inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona. Outras recomendações incluem o tratamento intensivo da dislipidemia (para atingir um alvo de LDL-colesterol de < 100 mg/dℓ) e terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico ou dipiridamol.

4. Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) — A HVE é um fator de risco independente bem-reconhecido para eventos cardiovasculares e morte prematura. Mostra-se comum no indivíduo idoso, estando, com frequência, associada à disfunção diastólica. Recomenda-se o tratamento intensivo da PA com agentes que induzem à regressão da HVE e reduzem a PA para meta inferior a 140/90 mmHg. Estudos clínicos recentes indicam que os BRA são agentes muito eficazes para a redução da HVE; todavia, outras intervenções também são eficazes como perda de peso, exercício e restrição de sódio.

5. Acidente vascular encefálico — No acidente vascular encefálico isquêmico agudo, o nível ótimo da PA é controverso. A redução aguda da PA pode levar a uma diminuição do fluxo sanguíneo para áreas de “divisão de águas” do cérebro com o agravamento da função neurológica. Nesse contexto, o controle da PA para níveis intermediários de 160/100 mmHg é apropriado. Nos pacientes estáveis, recomenda-se o uso de inibidores da ECA e diuréticos tiazídicos para baixar a PA para a meta de menos de 140/90 mmHg e reduzir a recidiva de acidente vascular encefálico.

6. Doença renal crônica (DRC) — A maioria dos pacientes com DRC apresenta hipertensão, e as metas terapêuticas consistem em alentecer a progressão da doença renal e doença cardiovascular. Recomendam-se fortemente o controle ótimo da PA para a meta de menos de 130/80 mmHg e o uso de inibidores de ECA e BRA como terapia inicial, visto que foi constatado que esses fármacos retardam a progressão tanto da doença renal diabética quanto da não diabética. Um aumento nos níveis séricos de creatinina de até 35% acima do valor basal após a instituição desses fármacos não deve levar à sua interrupção devido aos benefícios a longo prazo de tais agentes. Para aumentos da creatinina sérica superiores a 35%, é apropriado efetuar uma investigação sobre o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides

(AINE), depleção de volume e/ou hipertensão renovascular. A maioria dos pacientes necessita de três ou mais agentes anti-hipertensivos para atingir a meta da PA, e, em geral, os diuréticos de alça são acrescentados quando a TFG estimada é inferior a 30 mL/min/1,73 m².

7. Albuminúria/proteinúria — Em todos os pacientes com hipertensão, a albuminúria ou proteinúria constituem um marcador de risco estabelecido para a progressão da doença renal, demonstrando ser marcadores independentes de risco cardiovascular. Recentes intervenções farmacológicas com agentes que reduzem a PA e albuminúria produziram um significativo retardo e mesmo uma parada na progressão da microalbuminúria para a DRC. Além disso, uma redução da proteinúria de mais de 50% em relação aos valores basais depois de 6 meses de tratamento diminui o risco de doença renal terminal em 72% em 5 anos. Os dados de estudos clínicos recentes de desfechos e as diretrizes atuais recomendam que os pacientes com hipertensão com albuminúria comecem a receber agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, como os inibidores da ECA ou BRA. Foi também constatado que as combinações de inibidores da ECA e BRA em dose máxima reduzem ainda mais a albuminúria em 30 a 35% em comparação com um desses agentes isoladamente, correlacionando-se com uma progressão mais lenta da doença renal independentemente da PA. Os DCC não diidropiridina, como o verapamil ou diltiazem, também reduzem a proteinúria em pacientes com hipertensão que apresentam doença renal proteinúrica, exercendo efeitos aditivos quando combinados com inibidores da ECA.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288:2981.

Bakris GL *et al.*: Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 2004;65(6):1991.

Chobanian AV *et al.*: The Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). JAMA 2003;289:2560.

Clement DL *et al.*: Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003;348:2407.

Ibsen H *et al.*: Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:198.

Nakao N *et al.*: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. Lancet 2003;361:117.

Pepine CJ *et al.*: A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805.

Pitt B *et al.*: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309.

Hipertensão secundária

William J. Elliott, MD, PhD, Priya Kalahasti, MD,
Sey M. Lau, MD, Joseph V. Nally, Jr., MD, e
Celso E. Gomez-Sanchez, MD

42

ABORDAGENS GERAIS

William J. Elliott, MD, PhD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Início abrupto de hipertensão.
- ▶ Pressão arterial $\geq 160/100$ mmHg.
- ▶ Lesão considerável de órgãos-alvo.
- ▶ Resultado positivo de exame complementar altamente específico.
- ▶ Resposta adequada à terapia para o tipo específico de hipertensão secundária.

Mais de 95 dos norte-americanos com hipertensão não apresentam nenhuma causa específica para a pressão arterial (PA) elevada. Entretanto, é importante considerar a possibilidade de que a hipertensão recém-diagnosticada tenha uma causa específica por três motivos. Em primeiro lugar, é frequentemente difícil conseguir o controle da PA em indivíduos com causas secundárias de hipertensão; o seu diagnóstico precoce faz com que seja possível alcançar mais rapidamente a meta da PA. O segundo motivo, particularmente importante em indivíduos mais jovens, é o fato de que o diagnóstico e tratamento da hipertensão secundária reduzem o futuro peso do tratamento (tanto as despesas com comprimidos quanto o acompanhamento e os efeitos adversos da terapia) e melhoram a qualidade de vida. Para algumas causas da hipertensão secundária, dispõe-se de terapia específica e potencialmente curativa. Por fim, a consideração rotineira das causas secundárias, quando se estabelece pela primeira vez o diagnóstico de hipertensão, assegura que, pelo menos uma vez durante a vida do indivíduo, seja aventada a possibilidade de hipertensão secundária. Os riscos e benefícios de exames adicionais podem ser então criticamente avaliados.

Tipicamente, os pacientes como causa secundária identificável de hipertensão apresentam um início relativamente abrupto

de sintomas (PA $\geq 160/100$ mmHg), com considerável lesão de órgãos-alvo. Não respondem tão bem à redução da PA e terapia com agentes anti-hipertensivos quanto os pacientes com hipertensão primária. A resposta de diminuição da PA a agentes anti-hipertensivos específicos pode oferecer indicadores importantes quanto à presença e tipo de hipertensão secundária; por exemplo, os pacientes com hipertensão renovascular inicial frequentemente apresentam uma notável resposta de redução da PA a um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), e aqueles com hiperplasia suprarrenal bilateral como causa do aldosteronismo primário respondem de modo satisfatório à espironolactona, mas não vice-versa. As formas mais comuns de hipertensão secundária e os exames úteis para cada uma delas são discutidos individualmente. A escolha dos exames e a sequência com que são obtidos dependem não apenas da probabilidade pré-teste da doença mas também da segurança, disponibilidade, capacidade local na realização do teste e o seu custo.

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Priya Kalahasti, MD, Sey M. Lau, MD, e Joseph V. Nally, Jr., MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ A hipertensão renovascular (HTRV) constitui a causa mais comum da hipertensão secundária nos EUA.
- ▶ A HTRV é uma elevação da pressão arterial (PA) devido à ativação do sistema renina-angiotensina na presença de doença oclusiva da artéria renal.
- ▶ O diagnóstico de HTRV só poderá ser estabelecido se houver melhora da PA após intervenção, tornando a HTRV um diagnóstico retrospectivo.
- ▶ A presença de estenose da artéria renal (EAR) anatômica não é sinônimo de HTRV.
- ▶ A doença renovascular progressiva e oclusiva pode levar ao comprometimento da função renal, denominado "nefropatia isquêmica".

► Considerações gerais

A. Indicadores clínicos

O reconhecimento dos indicadores clínicos importantes de HTRV é primordial no diagnóstico clínico dessa condição. A HTRV provavelmente ocorre em menos de 1% dos pacientes com hipertensão leve não submetidos à triagem. Em contrapartida, 10 a 30% dos pacientes brancos com hipertensão grave ou refratária podem apresentar doença da artéria renal. Algumas pistas diagnósticas pertinentes de HTRV estão resumidas no Quadro 42.1.

B. Epidemiologia

A hipertensão essencial ou primária constitui a forma mais comum de hipertensão, acometendo mais de 90% dos mais de 50 milhões de norte-americanos com PA elevada (Quadro 42.2). Dos 5 a 10% dos pacientes com hipertensão secundária, a HTRV responde por 0,2 a 3% dos casos. Todavia, na necropsia a prevalência de EAR anatômica atribuível à aterosclerose (AE) no indivíduo idoso é bastante comum. Clinicamente, a EAR pode coexistir em 20 a 25% dos pacientes que se submetem ao cateterismo cardíaco para a doença arterial coronária (DAC). De forma semelhante, cerca de 6% dos pacientes com doença renal terminal (DRT) apresentam um diagnóstico concomitante de EAR. Todavia, não há como saber se a EAR oclusiva foi um fator etiológico no desenvolvimento da insuficiência renal terminal nesses casos.

C. Etiologia

A etiologia da EAR é habitualmente atribuível à AE ou doença fibromuscular (DFM). Como pode ser observado no Quadro 42.2, a AE responde por mais de 70% dos casos de EAR. Em geral, ocorre em uma população hipertensa de idade mais avançada, com AE difusa concomitante em outros leitos vasculares (p. ex., coronárias, carótidas e circulação periférica). A lesão da EAR em consequência de AE ocorre no óstio ou nos 2 cm proximais da artéria renal. Em contrapartida, a DFM é responsável por 20 a 25% dos casos de EAR, sendo observada em pacientes hipertensas mais jovens. O Quadro 42.3 lista outras causas menos comuns da EAR.

Quadro 42.1 Indícios clínicos da hipertensão renovascular

Hipertensão grave ou refratária
Idade de início antes dos 30 anos ou depois dos 55 anos
Aceleração abrupta da hipertensão estável
Hipertensão grave no contexto da aterosclerose generalizada
Sopro sistólico-diastólico no epigástrio
Edema pulmonar súbito (<i>flash</i>)
Azotemia inexplicada
Disfunção renal induzida por inibidores da ECA ou BRA

ECA, enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador dos receptores de angiotensina.

Quadro 42.2 Classificação da hipertensão

Classificação	Prevalência (%)
Hipertensão essencial (primária)	90 a 95
Hipertensão secundária	5 a 10
Renal	2,6 a 6,0
Hipertensão renovascular	0,2 a 3,0
Endócrina (aldosteronismo primário, feocromocitoma, doença da tireóide, etc)	1 a 2

► Patogenia

A fisiopatologia da hipertensão renovascular é mais bem explicada pelos experimentos em animais realizados por Goldblatt. Esses modelos animais consistem na oclusão de uma ou de ambas as artérias renais com cliques de constrição. O modelo de dois rins-um clipe (2R-1C) representa a EAR unilateral, e o dois rins-dois cliques (2R-2C) a EAR bilateral. A estenose unilateral em um rim funcionante solitário, como em pacientes submetidos a transplante renal, é representada pelo modelo de um rim-um clipe (1R-1C). Tanto o modelo 2R-2C quanto o 1R-1C compartilham características semelhantes.

O mecanismo de desenvolvimento da hipertensão é mediado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com retenção de sal e água. Na EAR unilateral (modelo 2R-1C), a pressão de perfusão renal encontra-se diminuída no rim distalmente à estenose, levando à maior produção de renina, que forma angiotensina II (AT II), a qual provoca vasoconstrição diretamente e estimula a produção de aldosterona, causando retenção de sal e água. O rim contralateral normal sofre natriurese de pressão, que mantém o estado volêmico. Devido aos níveis constantemente elevados de renina no modelo 2R-1C, essa forma de EAR é designada hipertensão mediada pela renina.

Quadro 42.3 Etiologia da hipertensão renovascular

Causa	Prevalência (%)	Indícios/característicos
Aterosclerose (AE)	70	Pacientes de mais idade (> 55 anos) AE difusa concomitante em outros leitos vasculares Lesões do óstio ou da parede proximal (2 cm) da artéria renal
Displasia fibromuscular (DFM)	20	Mulheres mais jovens Etiologia incerta
Outras		Compressão extrínseca por tumor Massa retroperitoneal Dissecção arterial Vasculite Aneurisma

Por outro lado, nos modelos 2R-2C ou 1R-1C, que representam a EAR bilateral ou EAR de um rim solitário, ocorre uma elevação inicial da renina, o que provoca aumento da AT II e aldosterona. Como no modelo descrito, ocorre consequentemente uma retenção de sal e água, porém a ausência de um rim contralateral normal impede a natriurese de pressão. A supressão da renina se dá devido à expansão de volume decorrente de aumentos na retenção de sal e água. Esta forma de hipertensão é considerada uma forma mediada por volume, e o modelo 2R-1C de EAR unilateral é mediado pela renina.

A. O que é estenose significativa?

A estenose que provoca alterações hemodinâmicas com redução da pressão de perfusão renal é denominada estenose crítica. Nos modelos experimentais de Goldblatt, 80 a 85% da constrição da artéria renal induzem a alterações hemodinâmicas significativas. Nos seres humanos, acredita-se que um grau de EAR superior a 75% provoque alterações hemodinâmicas graves, o que clinicamente assume importância devido à possível presença de EAR de grau moderado em muitos pacientes idosos, a qual, porém, pode não ser suficiente para produzir lesões hemodinamicamente significativas.

B. Estágios da hipertensão renovascular experimental

1. Fase 1: fase aguda — Ocorre a elevação imediata da PA em consequência dos maiores níveis de renina. Essa elevação inicial da PA, no modelo 2R-1C ou no 1R-1C, é mediada pela renina-angiotensina. A remoção da estenose reverte a hipertensão.

2. Fase 2: fase de transição — Essa fase estende-se por alguns dias a muitas semanas no modelo experimental. Ocorre retenção de sal e água juntamente com uma queda subsequente da renina plasmática. Todavia, em tal fase a remoção da estenose pode reverter a hipertensão.

3. Fase 3: fase crônica — Com o passar do tempo, podem-se verificar alterações vasculares e doença parenquimatosa renal devido aos efeitos hemodinâmicos e não hemodinâmicos da AT II. A importância dessa fase é a de que a remoção da lesão estenótica se mostra incapaz de corrigir a hipertensão. Em tal fase, o bloqueio do SRAA pode não diminuir a PA.

► Achados clínicos

As duas principais metas na avaliação do paciente hipertenso consistem em reconhecer os indicadores clínicos das formas secundárias de hipertensão e identificar evidências de lesão de órgãos-alvo (LOA) devido à hipertensão. Os indicadores clínicos sugestivos de HTRV estão listados no Quadro 42.1.

A. Sinais e sintomas

Deve-se suspeitar de HTRV em pacientes que apresentam hipertensão grave de início súbito antes dos 30 anos ou depois dos 55. Por motivos ainda não bem-compreendidos, a HTRV

é relativamente menos comum nos afro-americanos, nos quais a hipertensão grave é, com mais frequência, essencial. Devido à ocorrência de displasia fibromuscular em pacientes mais jovens (principalmente mulheres), deve-se suspeitar de HTRV nos indivíduos que apresentam hipertensão antes dos 30 anos. Todavia, a HTRV devido à AE tende a estar presente em pacientes de mais idade com hipertensão significativa no contexto da AE generalizada em outros leitos vasculares. A hipertensão maligna com sintomas neurológicos e alterações avançadas na fundoscopia com papiledema devem levantar a possibilidade de HTRV. De forma semelhante, a hipertensão grave ou refratária, definida como a hipertensão que requer três ou mais fármacos para seu controle, e a hipertensão grave com insuficiência cardíaca/edema pulmonar súbito (*flash*) também podem constituir uma das características de apresentação da HTRV. É importante assinalar que este súbito início de agravamento da azotemia após a instituição de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou de bloqueadores dos receptores de AT II (BRA) deve sugerir HTRV, particularmente EAR bilateral ou EAR com rim solitário funcionante. Nesses pacientes, com toda a massa renal funcionante distalmente a uma EAR crítica, a manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) depende da vasoconstrição arteriolar eferente mediada pela AT II. Perda tal preservação da função após a administração de um inibidor da ECA ou BRA, observa-se um declínio da função renal.

A hipertensão do estágio II grave (mais de 160 a 100 mmHg) pode ser crítica, devido à presença de HTRV. Um sopro abdominal com maior PA também constitui um forte indicador clínico de EAR. O sopro é de natureza sistólico-diastólica e localiza-se próximo ao epigástrio, sendo mais comumente observado na displasia fibromuscular e, de fato, correlacionando-se com os desfechos cirúrgicos. Contudo, a ausência deste sopro não exclui a possibilidade de EAR. A retinopatia hipertensiva do estágio III ou do IV no exame fundoscópico é altamente sugestiva de HTRV. As evidências de AE difusa nos leitos vascular periférico, coronário e vascular cerebral podem ser sugestivas de HTRV devido à doença da artéria renal por AE na população hipertensa de idade mais avançada.

Por definição, a HTRV exige uma elevação da PA em virtude da ativação do sistema renina-angiotensina no contexto da doença oclusiva da artéria renal. O diagnóstico de HTRV só poderá ser estabelecido se houver melhora da PA após a correção da EAR, tornando a HTRV um diagnóstico retrospectivo. A principal meta na triagem para a HTRV consiste em identificar um subgrupo de pacientes que podem apresentar uma causa hemodinâmica reversível de sua hipertensão e/ou disfunção renal. O Quadro 42.4 fornece um resumo da especificidade e sensibilidade dessas modalidades diagnósticas.

B. Achados laboratoriais

1. Eletrólitos — A hipopotassemia pode constituir um marcador substituto de doença oclusiva da artéria renal hemodinamicamente significativa secundária à estimulação do sistema renina-angiotensina com hiperaldosteronismo secundário. O hiperaldosteronismo resulta em retenção urinária de sódio e cálcio, que pode ser responsável por hipopotassemia.

Quadro 42.4 Especificidade e sensibilidade de testes diagnósticos de hipertensão renovascular

Exame	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Atividade da renina plasmática (ARP)	50 a 80	84
Provas funcionais		
ARP com captopril	74	89
Cintigrafia/renografia com captopril	85 a 90	93 a 98
Exames anatômicos		
Ultrassonografia com Doppler	90	90 a 95
Tomografia computadorizada espiral (helicoidal)	98	94
Ressonância magnética Angiografia	90 a 100	76 a 94

Modificado, com autorização, de Nally JV *et al.*: Advances in non-invasive screening for renovascular disease. Cleve Clin J Med 1994;61:328.

2. Função renal — A HTRV pode ser observada em pacientes com ou sem disfunção renal. Pode-se suspeitar de HTRV e de possível nefropatia isquêmica em pacientes com azotemia inexplicada que ocorre no contexto da AE generalizada e tamanho assimétrico dos rins (possivelmente devido à EAR oclusiva). Conforme assinalado anteriormente, a azotemia que ocorre após a administração de um inibidor da ECA ou BRA constitui um forte indicador clínico de doença da artéria renal hemodinamicamente significativa.

3. Atividade da renina plasmática e renina direta — Historicamente, a atividade da renina plasmática (ARP) era medida para avaliar os pacientes com HTRV. A ARP era determinada indiretamente pela medição da AT I, visto que a quantidade de AT I produzida a partir do angiotensinogênio é proporcional à concentração da enzima renina. Essa reação depende da quantidade de angiotensinogênio presente, podendo subestimar a concentração de renina em pacientes com insuficiência cardíaca ou insuficiência hepática graves que apresentam níveis acentuadamente baixos de angiotensinogênio. Hoje, as medições diretas da renina são efetuadas por anticorpos monoclonais específicos dirigidos contra a renina. Na atualidade, dispõe-se clinicamente de ensaios para a renina direta que podem oferecer vantagens clínicas quanto à acurácia e relato mais rápido dos resultados (um nível de ARP anterior de 1 ng/mL/h transforma-se em um nível de renina direta de 8,4 mU/ℓ).

Infelizmente, a ARP tem sido um método insensível de triagem, com presença de níveis elevados em apenas 50 a 80% dos pacientes com HTRV. Além disso, até 15% dos pacientes com hipertensão essencial apresentam níveis elevados de ARP, tornando

a ARP um determinante inespecífico da HTRV. Embora atualmente pouco usada na prática clínica habitual em virtude de sua reduzida sensibilidade e especificidade, a obtenção de um valor muito baixo de ARP (quando a atividade da renina plasmática se encontra muito baixa, < 1 ng/mL/h, na ausência de fármacos que suprimem a renina) pode representar um forte argumento contra a HTRV como causa da PA elevada. O teste da ARP estimulada com captopril pode ser preferível à determinação isolada da ARP na avaliação do paciente com HTRV.

C. Exames de imagem

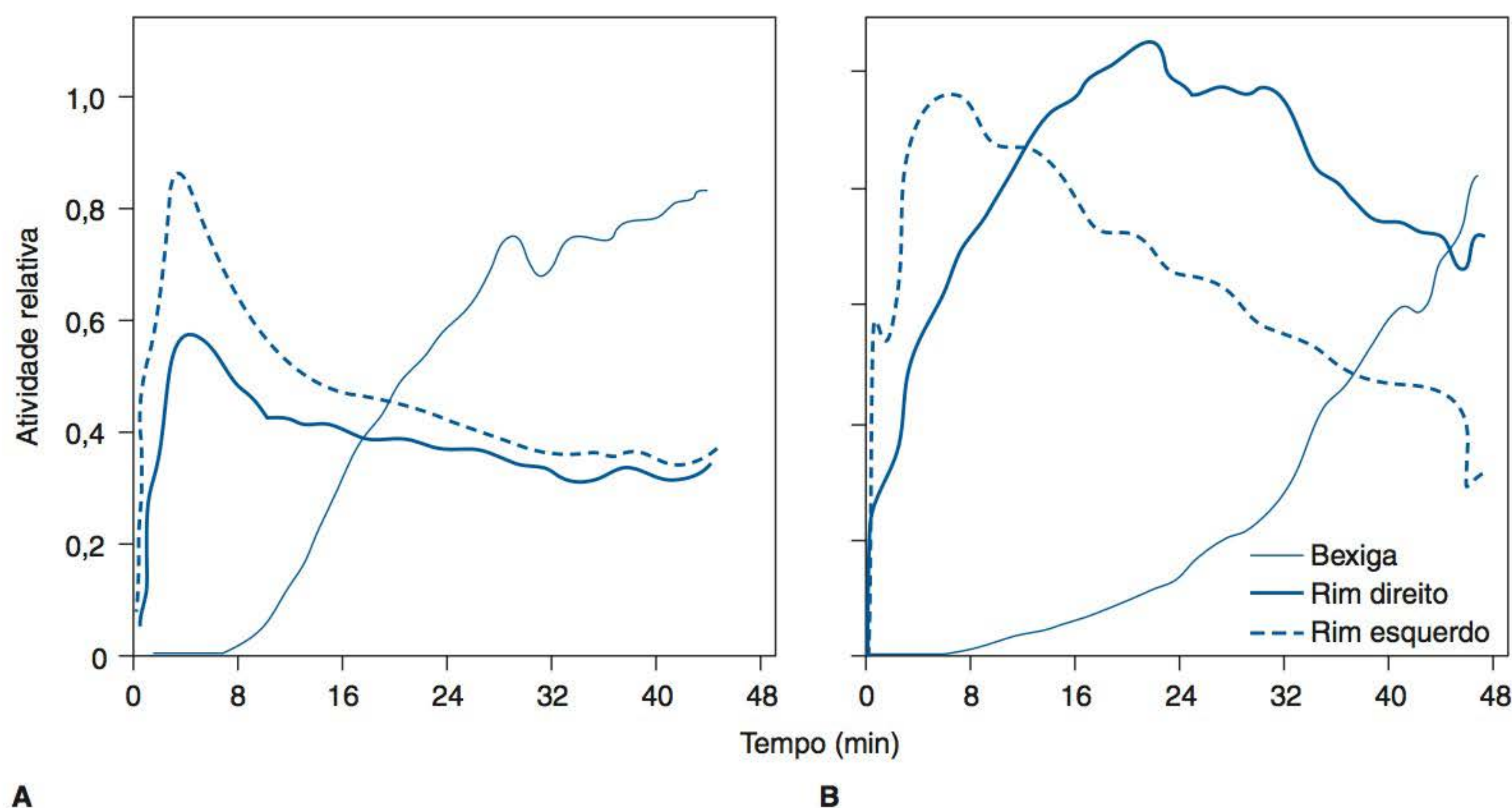
1. Cintigrafia renal/renografia — Os agentes radionuclídicos comumente usados incluem o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) tecnécio-99m, utilizado como marcador da TFG, por ser exclusivamente excretado por filtração glomerular, e mercaptoacetilglicina marcada com tecnécio-99m (MAG3), utilizada para estimar o fluxo plasmático renal, sendo excretada, diferentemente do DTPA, por filtração glomerular e secreção tubular.

2. Cintigrafia/renografia com captopril — Como o rim isquêmico depende dos efeitos da AT II para induzir à vasoconstrição da artéria eferente, a fim de manter a TFG, espera-se que a administração do captopril reduza a TFG do rim afetado distalmente à estenose. Os resultados após a administração de captopril são demonstrados pela menor captação de DTPA (diminuição da TFG) com pouca alteração na captação de MAG3 (preservação do fluxo plasmático renal), porém com fase de excreção tardia da MAG3 em comparação com cintigrafias renais sem estimulação com captopril (Fig. 42.1). A limitação dessa técnica para triagem inclui menor sensibilidade em pacientes com disfunção renal. A obtenção de um achado positivo fornece evidências de que a doença oclusiva é hemodinamicamente significativa e que a intervenção tem probabilidade de melhorar o controle da PA.

3. Estenose da artéria renal aterosclerótica — As lesões ateroscleróticas ocorrem no óstio ou proximalmente a partir dos primeiros 2 cm da artéria renal, porém tipicamente não são observadas na porção distal das artérias renais.

4. Doença fibromuscular — A fibroplasia da média aparece como “cordões de pérolas” (as esferas são de maior calibre do que a artéria) e, com frequência, localiza-se a meia distância da porção distal da artéria renal.

5. Angiografia/arteriografia renal — O padrão essencial para a detecção da doença oclusiva da artéria renal continua sendo a angiografia/arteriografia renal, visto que fornece uma informação máxima sobre a arquitetura vascular, bem como uma oportunidade de intervenção se forem detectadas lesões hemodinamicamente significativas. Com o advento da angiografia de subtração digital, pode-se administrar menor quantidade de meio de contraste para a obtenção das imagens, diminuindo, assim, o risco de nefropatia induzida por meios de contraste. As técnicas desenvolvidas para evitar o uso de meios de contraste incluem a angiografia com dióxido de carbono (CO₂), que reduz o risco de toxicidade renal, mas também diminui a resolução da imagem. Outras complicações que podem resultar da angiografia renal



▲ **Fig. 42.1** Cintigrafia/renografia com captopril. Curva de tempo-atividade com Tc-DTPA em condição basal **(A)** e após a administração de captopril **(B)** em paciente com estenose da artéria renal direita. O diagnóstico de estenose da artéria renal baseia-se na assimetria de tamanho e função renais, bem como no tempo tardio para atingir uma atividade máxima (> 11 min), assimetria significativa na atividade máxima de cada rim, retenção cortical pronunciada do radionuclídeo e redução acentuada na taxa de filtração glomerular calculada do rim ipsolateral. (Adaptada, com autorização, de Nally JV *et al.*: Advances in noninvasive screening for renovascular hypertension disease. Cleve Clin J Med 1994;61:328.)

invasiva incluem dissecação da artéria renal e produção de aterôembolos.

6. Angiorressonância magnética — Um método não invasivo de definir a vascularização da artéria renal inclui a angiorressonância magnética (ARM), modificação da ressonância magnética (RM) para examinar padrões de fluxo sanguíneo. Na doença vascular renal, há uma redução do fluxo sanguíneo distalmente à lesão estenótica que provoca uma perda de sinalização da RM. Infelizmente, a perda de sinalização da RM também é comumente observada nos vasos distais de pacientes normais, exagerando, assim, a quantidade de estreitamento detectada, particularmente na metade distal da artéria. Foi constatado que a RM com gadolínio melhora significativamente as imagens das artérias distais e das artérias renais acessórias. Embora a RM com realce de gadolínio tenha sido sugerida como método não nefrotóxico alternativo para definir a vascularização da artéria renal, seu uso deve ser evitado em pacientes com disfunção renal devido à associação bem-estabelecida entre o gadolínio e a dermatopatia fibrosante nefrogênica (DFN), bem como fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). As contraindicações ao uso da RM incluem pacientes com claustrofobia e aqueles com implantes metálicos/corpos estranhos. A RM pode não ser tão valiosa para detectar a DFM em comparação com a angiografia renal devido à menor resolução espacial da RM (1 mm *versus* 200 μ m).

7. Tomografia computadorizada espiral (helicoidal) — Podem ser obtidas imagens de alta qualidade, bem como imagens

tridimensionais das artérias renais com o uso dessa técnica. Ao utilizar um tubo de rotação contínua e uma mesa que avança, podem ser obtidas imagens em menos de 1 min, reduzindo significativamente o artefato do movimento. Infelizmente, à semelhança da angiografia renal convencional, é necessário administrar meios de contraste, existindo, por isso, a preocupação de nefrotoxicidade.

8. Ultrassonografia com Doppler (Duplex scan) — No decorrer dos anos, a ultrassonografia (US) renal não invasiva substituiu a urografia excretora como método preferido para obter informações sobre o tamanho dos rins. Pode-se obter uma visualização direta das artérias renais (através de imagens do modo B) e efetuar a medição dos fatores hemodinâmicos através de eco-Doppler pulsado. Na US com Doppler, são geralmente detectadas lesões que causam 0 a 59% de estenose e as que causam 60 a 99% de estenose. As áreas com estenose de 0 a 59% têm pouca probabilidade de provocar lesões hemodinamicamente significativas, e as lesões com 60 a 99% de estenose indicam a necessidade de investigação adicional. Uma desvantagem da US com Doppler é o fato de o procedimento depender de um operador em virtude de suas altas exigências técnicas.

9. Índices de resistência renal — Tais índices também são fornecidos pela US com Doppler. O IR aproxima-se da quantidade de impedância da artéria renal. Em pacientes com EAR, um aumento no índice de resistência renal > 80% está associado a um desfecho pós-revascularização mais precário, bem como a maior risco de disfunção renal progressiva.

D. Exames especiais

1. Teste de atividade da renina plasmática estimulada pelo captopril

— Ao comparar a ARP em condição basal e em 1 h após a administração de uma dose oral de 25 a 50 mg de captopril (um inibidor da ECA de ação curta), o valor preditivo da ARP pode ser aumentado e usado para diferenciar a hipertensão essencial da HTRV. Os estudos realizados mostraram que as elevações mais acentuadas da ARP e as maiores reduções da PA após a administração de captopril em pacientes com HTRV os diferenciam daqueles com hipertensão essencial (ver o Quadro 42.5). As principais limitações ao uso disseminado desse método de triagem incluem a menor confiabilidade desse exame em pacientes com disfunção renal, incapacidade de determinar a doença unilateral *versus* a bilateral, metodologia não padronizada para o ensaio da ARP entre as instituições e preparação inadequada do paciente antes do teste. Em condições ideais, os pacientes devem ingerir sal dietético *ad libitum* e suspender os medicamentos anti-hipertensivos durante 2 semanas (particularmente inibidores da ECA, diuréticos e agentes betabloqueadores) antes do teste da ARP com captopril.

2. Determinações diferenciais da renina da veia renal — A determinação da proporção da renina nas veias renais, historicamente usada para avaliar a importância funcional da estenose vascular renal, caiu em desuso devido à natureza invasiva do procedimento, dificuldades técnicas associadas, incapacidade de detectar a estenose bilateral e taxa elevada de resultados falsos negativos. O procedimento consiste na obtenção de amostras de sangue de cada uma das veias renais e da veia cava inferior (abaixo do nível da artéria renal). A lateralização da proporção de renina da veia renal indica substancial melhora no controle da PA após intervenção cirúrgica. As proporções de renina da veia renal são consideradas lateralizadas quando a razão é maior do que 1,5 (rim ipsolateral *versus* contralateral).

► Tratamento

As metas da terapia consistem no controle ótimo da hipertensão e na preservação da função renal, que podem ser alcançadas através de terapia clínica, angiografia renal percutânea (ARPT) com ou sem *stent*, ou cirurgia de derivação

Quadro 42.5 Valores da renina para o teste com captopril que diferenciam os pacientes com hipertensão renovascular daqueles com hipertensão essencial

Atividade da renina plasmática estimulada de 12 ng/mL ou mais
Aumento absoluto na ARP de 10 ng/mL/h ou mais
Aumento percentual da ARP
Aumento de 150% da ARP se a ARP basal > 3 ng/mL/h
Aumento de 400% da ARP se a ARP basal < 3 ng/mL/h

Reproduzido, com autorização, de Pohl MA: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: *Atlas of Diseases of the Kidney*. Schrier RW, Ed. Blackwell Science/Current Medicine Inc., 1998, p. 3.11 (<http://www.kidneyatlas.org/book3/adk3-03.QXD.pdf>).

renovascular. O tratamento ideal dos pacientes com HTRV continua sendo meta de difícil alcance, visto que não existem estudos clínicos controlados e randomizados que comparem o tratamento médico *versus* cirúrgico *versus* angioplastia renal *versus* *stents* renais para o controle da PA e/ou preservação da função renal.

A. Terapia clínica

A terapia clínica é frequentemente necessária para o tratamento a curto prazo antes de uma intervenção ou para o a longo prazo dos pacientes instáveis ou cuja PA é facilmente controlada com a preservação da TFG. Com frequência, recomenda-se a terapia clínica a longo prazo para os pacientes que não são candidatos cirúrgicos ideais, para os pacientes com múltiplas comorbidades e para aqueles com revascularização tecnicamente difícil. O tratamento clínico da HTRV assemelha-se ao da hipertensão primária; contudo, existem três distinções importantes: (1) a hipertensão pode ser mais difícil de controlar e, com frequência, exige múltiplos medicamentos de diferentes classes; (2) é preciso dispensar uma atenção vigilante para preservar a função renal; e (3) as doenças ateroscleróticas cardíaca e das carótidas são mais prevalentes, podendo necessitar de intervenção específica. A resposta a um fármaco pode ser variável e altamente individualizada. Todos os pacientes com HTRV podem não responder prontamente à terapia anti-hipertensiva. Historicamente, estudos preliminares conduzidos na década de 1960 não demonstraram muito sucesso quando foram empregados um diurético tiazídico e hidralazina. Mais tarde, com o advento dos betabloqueadores e dos agentes que interrompem o sistema renina-angiotensina, foi observada significativa melhora na terapia clínica.

1. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II

— Em pacientes com EAR unilateral, os inibidores da ECA constituem o agente de escolha preferido. Para obter um controle ótimo da hipertensão, estes agentes são frequentemente associados a outros agentes anti-hipertensivos, particularmente diuréticos. Pode-se obter um controle ótimo em até 96% dos pacientes com um inibidor da ECA. A revisão inicial da terapia com captopril em 269 pacientes mostrou um controle a curto prazo bem-sucedido da PA em 74%. Em um estudo comparativo do enalapril e de um diurético com terapia triplice-padrão, foi observado um controle em 96% dos pacientes com inibidor da ECA *versus* 62% dos pacientes submetidos à terapia triplice. Na EAR unilateral, a queda da TFG no rim estenótico devido à inibição da AT II por um inibidor da ECA não é clinicamente detectável, visto que a TFG total não cai em consequência da compensação da filtração no rim contralateral. Na EAR bilateral, a TFG é mantida pela AT II, cuja inibição por um inibidor da ECA pode causar alterações hemodinâmicas, produzindo uma redução adicional da TFG. Ocorre perda do mecanismo autorregulador da constrição arteriolar eferente em pacientes em uso de inibidor da ECA, efeito também potencializado pela contração de volume induzida por um diurético. Por conseguinte, nos pacientes com EAR bilateral, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético deve ser usada com cautela. Apesar da redução da potente vasoconstritora

AT II, é frequentemente difícil obter o controle clínico da hipertensão com esses fármacos, particularmente se a hipertensão estiver presente há mais de 3 a 5 anos. A AE grave subjacente e/ou doença renal crônica (DRC) tornam difícil o tratamento da hipertensão.

2. Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) — Os BCC são eficazes para reduzir a PA em pacientes com HTRV. Esses fármacos também mantêm o fluxo sanguíneo renal através da vasodilatação da arteríola aferente. O benefício do uso de BCC na HTRV reside no seu efeito mais favorável sobre a função renal em comparação com os inibidores da ECA, podendo ser utilizados com segurança em pacientes com EAR bilateral sem preocupação de declínio significativo da TFG. Em um estudo, o nifedipino produziu menor redução da TFG em comparação com o captopril. As três categorias de BCC — as diidropiridinas (nifedipino, felodipino e anlodipino), benzotiazipinas (diltiazem) e as fenilalquilaminas (verapamil) — foram usadas como medicamentos anti-hipertensivos para pacientes com ou sem EAR.

B. Tratamento cirúrgico

1. Intervenção percutânea da artéria renal — Pacientes selecionados com EAR podem beneficiar-se da revascularização percutânea. Com frequência, recomenda-se a revascularização quando o controle da hipertensão se torna difícil apesar dos múltiplos medicamentos anti-hipertensivos. Os pacientes com doença parenquimatosa renal de longa duração podem não se beneficiar da ARPT. Todavia, um declínio recente e pronunciado da TFG antes da ARPT pode indicar um desfecho favorável. A angiografia renal com ou sem *stent* da artéria renal tornou-se a principal forma de revascularização renal. A taxa de sucesso técnico é elevada; contudo, os estudos a longo prazo sobre o controle da PA ou a preservação da função renal não são conclusivos ou estão em andamento. As recomendações variam conforme a EAR, seja devida à DFM ou AE.

2. Intervenção da artéria renal percutânea para a displasia fibromuscular — A ARPT constitui a escolha inicial em pacientes mais jovens com doença fibromuscular. A correção é indicada para o controle da hipertensão e a prevenção da doença renal progressiva. Os resultados da intervenção percutânea na maioria dos pacientes com DFM têm sido muito satisfatórios e comparáveis com os do tratamento cirúrgico. A indicação para intervenção cirúrgica nesses pacientes consiste em comprometimento da ramificação da artéria renal, tornando a ARPT tecnicamente difícil. Até 30% dos pacientes podem apresentar doença de ramos da artéria renal exigindo intervenção cirúrgica.

3. Estenose da artéria renal aterosclerótica — Foram conduzidos três estudos clínicos controlados e randomizados, comparando os méritos da terapia clínica *versus* a revascularização percutânea quanto ao controle da PA e/ou função renal na EAR atribuível à aterosclerose (EAR-AE). Cinquenta e cinco pacientes com hipertensão sustentada atribuída à EAR, com PA diastólica mínima de 95 mmHg, tratados com pelo menos dois agentes anti-hipertensivos, foram randomizados para terapia clínica ou

ARPT sem *stent*. Nos pacientes com EAR bilateral randomizados para o grupo da angioplastia, foi observada uma queda significativa da PA no último acompanhamento (3 a 54 meses). Não foi observada nenhuma diferença clínica ou estatisticamente significativa nos braços de tratamento clínico ou angioplastia em pacientes com estenose unilateral. Tampouco foram observados desfechos renais significativos na estenose unilateral ou bilateral.

O estudo clínico controlado e randomizado de maior porte da ARPT sem *stent* foi conduzido pelo Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. Nesse estudo, 106 pacientes com EAR-AE foram randomizados para terapia clínica ou ARPT. No final de 12 meses, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à PA, função renal e terapia com agentes anti-hipertensivos. Concluíram que a angioplastia tem pouca vantagem sobre a terapia clínica. A limitação do estudo foi a elevada taxa de *crossover* da terapia clínica com a intervenção e falta de uso de *stent*. Na atualidade, existem estudos em andamento sobre a terapia clínica *versus* angioplastia da artéria renal com *stent*.

4. Cirurgia de derivação da artéria renal — Os relatos mais preliminares sugeriram um benefício em termos de sobrevivência para os pacientes com EAR submetidos à cirurgia de derivação da artéria renal *versus* terapia clínica. Entretanto, essas observações provêm de estudos não randomizados, em que houve uma tendenciosidade inerente à realização de cirurgia em pacientes mais saudáveis. Até o momento, existe um único estudo clínico randomizado comparando a terapia clínica com a cirurgia renovascular em pacientes com EAR bilateral de alto grau ou EAR de um rim solitário. Os principais parâmetros finais foram um aumento de 2 vezes no nível sérico de creatinina, hipertensão não controlada, insuficiência renal ou morte. Não houve nenhuma diferença significativa entre o grupo de tratamento clínico e o grupo cirúrgico nesse estudo controlado e randomizado. Devido à falta de uma indicação bem-definida no tratamento dos pacientes com doença renovascular hemodinamicamente significativa, as diretrizes recentes, fornecidas pela National Kidney Foundation, sugerem o encaminhamento desses pacientes a um especialista na área de hipertensão e doença renal para terapia clínica e/ou de intervenção específica, individualizada para cada paciente. Hoje, a angiografia percutânea com a colocação de *stent* está sendo cada vez mais utilizada no tratamento da EAR-AE. Embora essa forma de intervenção tenda mais a manter a permeabilidade da artéria quando clinicamente bem-sucedida, há uma falta de evidências clínicas de estudos de longo prazo sobre os benefícios demonstráveis do uso de *stent* sobre o controle da PA, preservação da função renal ou morbidade e mortalidade dos pacientes por eventos cardiovasculares. Na atualidade, existem três estudos clínicos em andamento nos EUA e outros países para comparar a terapia clínica com a angioplastia renal com *stent* em pacientes com EAR-AE. As recomendações definitivas quanto ao tratamento da HTRV aguardam as conclusões desses estudos clínicos importantes.

HIPERTENSÃO ENDÓCRINA

Celso E. Gomez-Sanchez, MD

Vários órgãos endócrinos produzem hormônios que participam no controle da pressão arterial (PA) através da regulação da homeostasia do sal e da água ou do tônus vascular. Os mecanismos da hipertensão variam de acordo com o distúrbio hormonal e podem ser diretos — como, por exemplo, hipertensão mineralocorticoide e feocromocitoma — ou indiretos, como no hiperparatireoidismo ou acromegalia.

A glândula suprarrenal produz mineralocorticoides, glicocorticoides e androgênios. A aldosterona, o mineralocorticoide mais importante, é secretada pela zona glomerulosa do córtex suprarrenal, sendo regulada principalmente pela angiotensina II (AT II) e o potássio. A aldosterona ativa os receptores de mineralocorticoides nos epitélios de transporte, resultando na expressão de múltiplos fatores que medeiam um aumento na reabsorção de sódio e de água, bem como excreção de íons potássio e hidrogênio. A especificidade do receptor mineralocorticoide para o cortisol, o glicocorticoide natural e mais abundante, assemelha-se à da aldosterona. A especificidade do receptor para a aldosterona nos epitélios-alvo é exercida pela coexpressão da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 com o receptor de mineralocorticoide. Essa enzima inativa o cortisol e impede a ativação dos receptores de mineralocorticoides expressos na mesma célula, deixando as funções mineralocorticoides sob o controle do esteroide menos abundante. A inibição da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 permite a ligação do cortisol ao receptor de mineralocorticoide, produzindo uma hipertensão mineralocorticoide aparente idêntica à do excesso de aldosterona; entretanto, a aldosterona encontra-se suprimida assim como o seu principal secretagogo, a AT II. Por conseguinte, a hipertensão mineralocorticoide é definida pela ativação excessiva do receptor, e não

pela identidade do esteroide, sendo classificada como hipertensão com renina baixa e aldosterona alta e hipertensão com renina baixa e aldosterona baixa (Quadro 42.6).

ALDOSTERONISMO PRIMÁRIO



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hipertensão, frequentemente refratária à terapia clínica habitual.
- ▶ Hipopotassemia, não provocada ou facilmente provocada, embora seja frequentemente encontrado um nível normal de potássio.
- ▶ Triagem pela determinação do nível sérico de aldosterona e atividade da renina plasmática.
- ▶ Diagnóstico provável: razão da aldosterona sérica/atividade da renina plasmática superior a 30 e nível sérico de aldosterona superior a 15 ng/dL.
- ▶ Confirmação do diagnóstico pelo achado de elevação na produção de aldosterona durante o consumo de dieta rica em sódio (> 200 mEq/dia) durante 3 dias, com taxa de excreção urinária de aldosterona superior a 12 μ g/dia, ausência de supressão da aldosterona sérica para menos de 7,5 ng/dL após infusão de 2 L de soro fisiológico durante 4 h, ou ausência de supressão da aldosterona sérica inferior a 5 ng/dL depois de 3 dias de dieta rica em sódio e administração oral de acetato de fludrocortisona, 0,1 mg a cada 6 h.

Quadro 42.6 Causas da hipertensão mineralocorticoide

Aumento da secreção de mineralocorticoides

Aldosteronismo primário
Adenoma produtor de aldosterona (APA)
Hiperaldosteronismo idiopático
Aldosteronismo remediável por glicocorticoides (ARG)

Carcinoma adrenocortical
Hiperplasia suprarrenal congênita
Deficiência de 11 β -hidroxilase
Deficiência de 17 β -hidroxilase

Aumento da ação dos mineralocorticoides

Excesso aparente de mineralocorticoides (EAM)
Congênita
Ingestão de alcaçuz
Produção ectópica de corticotropina
Mutação ativadora do receptor de mineralocorticoides

Aumento do transporte de sódio nos ep telios renais

Síndrome de Liddle
Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 ou síndrome de Gordon

Considerações gerais

O aldosteronismo primário foi originalmente descrito por Conn na década de 1950. Durante muitos anos, acreditou-se que era relativamente raro, acometendo 0,1 a 0,5% dos pacientes hipertensos. Os avanços no procedimento de triagem para o aldosteronismo primário levaram a um notável aumento na identificação dos pacientes com aldosteronismo primário, resultando em uma taxa de prevalência de 6 a 10% entre os pacientes com hipertensão essencial e a constatação de que o aldosteronismo primário constitui a forma mais comum de hipertensão secundária. A incidência é maior nos casos mais graves de hipertensão. O conceito de que o aldosteronismo primário era um distúrbio benigno foi refutado, ficando hoje claro que a incidência de hipertrofia ventricular esquerda e de eventos vasculares cerebrais   maior no aldosteronismo primário do que em pacientes equivalentes com hipertensão essencial.

Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os achados mais comuns no aldosteronismo primário consistem em hipertensão moderada a grave e hipopotassemia. Os pacientes com aldosteronismo primário são frequentemente

refratários aos medicamentos anti-hipertensivos, exigindo vários fármacos para obter o controle. A incidência de aldosteronismo primário aumenta para até 20% em pacientes encaminhados para hipertensão refratária. Quando presentes, os sintomas resultam da depleção de potássio, consistindo em sintomas neuromusculares (fraqueza, paralisia, câibras ou tetania), fadiga e poliúria (devido ao defeito de concentração urinária induzido pela hipopotassemia). A depleção de potássio pode comprometer a secreção de insulina e causar intolerância à glicose ou diabetes. Raramente, observa-se edema no aldosteronismo primário. A lesão de órgãos-alvo é observada mais frequentemente, sendo a hipertrofia ventricular esquerda mais pronunciada do que nos pacientes com hipertensão essencial. A alteração estrutural da vascularização renal, cerebral e retiniana também é mais comum. Ocorre proteinúria em cerca de 50% dos pacientes com aldosteronismo primário, e a insuficiência renal é observada em cerca de 15% dos pacientes. A remoção de um adenoma produtor de aldosterona resulta em melhora da hipertrofia ventricular esquerda mesmo quando a PA permanece elevada.

O aldosteronismo primário possui várias etiologias, sendo as mais comuns adenoma produtor de aldosterona (40 a 70%) e hiperaldosteronismo idiopático ou hiperplasia bilateral (30 a 60%). Outras causas menos comuns incluem hiperplasia unilateral, carcinoma adrenocortical e aldosteronismo supressível por glicocorticoides, que provavelmente respondem por 1 a 4% dos pacientes. A diferenciação entre um adenoma produtor de aldosterona e o hiperaldosteronismo idiopático é de suma importância, visto que o adenoma é uma doença passível de correção cirúrgica, e o tratamento do hiperaldosteronismo idiopático é clínico.

B. Achados laboratoriais

A hipopotassemia é frequentemente observada em pacientes com aldosteronismo primário, contanto que a amostra seja coletada sem o uso de torniquete e sem cerrar o punho. Trata-se de um achado raro devido à prática comum de utilizar um torniquete e cerrar o punho para a coleta de sangue. A incidência de níveis de potássio $< 3,5$ em pacientes com aldosteronismo primário a partir de amostras coletadas com torniquete e a prática de cerrar o punho é de aproximadamente 10%, e as amostras obtidas dos mesmos pacientes sem o uso de torniquete forneceram uma incidência de 69%.

A triagem para o aldosteronismo primário é realizada pela determinação do nível sérico de aldosterona (ng/dL) e atividade da renina plasmática (ARP) (ng/mL/h), bem como a expressão dos resultados na forma de razão. A amostra de sangue é obtida na posição sentada. Os pacientes de preferência não devem estar tomando agentes anti-hipertensivos durante pelo menos uma semana; entretanto, como esta interrupção da medicação é frequentemente difícil, a amostra de sangue pode ser obtida enquanto os pacientes estão recebendo a maioria dos fármacos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de AT II, alfabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e, de modo menos desejável, diuréticos tiazídicos e inibidores dos canais de sódio. Os bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona ou eplerenona) devem ser suspensos durante pelo menos 3 semanas. Os betabloqueadores também interferem, uma vez que baixam os níveis de renina

e alteram espuriamente a razão. Uma razão de mais de 30 será altamente suspeita se o nível sérico absoluto de aldosterona for superior a 15 ng/dL. Os pacientes com razão aldosterona/ARP elevada, porém com níveis séricos de aldosterona inferiores a 9 ng/dL, quase nunca apresentam aldosteronismo primário.

Nestes últimos anos, a medição da ARP está sendo substituída pela medição imunológica da renina ativa. Para calcular a razão, a renina ativa pode ser estimada dividindo a ARP por 8. As determinações da aldosterona devem ser feitas após a correção da hipopotassemia.

C. Exames de imagem

A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução ou ressonância magnética (RM) podem detectar habitualmente massas suprarrenais com mais de 0,5 cm de diâmetro. Como muitos adenomas são inferiores a 0,5 cm e não são detectados, o erro no diagnóstico correto de adenoma unilateral produtor de aldosterona pode atingir 50%. Os pacientes com hiperaldosteronismo idiopático frequentemente apresentam macronódulos e/ou micronódulos bilaterais, que podem ser desiguais quanto ao tamanho e parecer um adenoma unilateral. O diagnóstico de adenoma unilateral com segurança suficiente para correção cirúrgica requer o uso de cateterismo suprarrenal bilateral com medições da aldosterona e do cortisol de ambas as veias suprarrenais e veia cava inferior. Os resultados são expressos como razão aldosterona/cortisol; uma razão aldosterona/cortisol de um lado *versus* o lado oposto superior a 4 estabelece o diagnóstico de adenoma suprarrenal unilateral. O cateterismo da veia suprarrenal direita requer considerável experiência. A falta de cateterismo da veia suprarrenal resulta em erro cirúrgico em torno de 25 a 30%. Nos pacientes com menos de 40 anos, a presença de massa suprarrenal superior a 1 cm detectada por TC, com uma atenuação de menos de -10 unidades Hausfield melhora consideravelmente a probabilidade de identificação correta de um adenoma produtor de aldosterona. Acima dessa idade, a maior incidência de incidentalomas suprarrenais não funcionais diminui a confiabilidade.

D. Exames especiais

Três exames têm sido realizados para a confirmação do diagnóstico. O mais comum consiste na medição da excreção urinária de aldosterona no terceiro dia após uma dieta com 200 mEq/dia de sódio. Um nível de excreção de aldosterona superior a 12 µg/dia é diagnóstico. Um segundo exame consiste em medir o nível sérico de aldosterona no final da infusão de 2 L de cloreto de sódio a 0,9% durante 4 h. Um valor inferior a 7,5 ng/dL (ou a 5 ng/dL, dependendo da técnica de medição) é normal. Por fim, o exame menos comumente utilizado consiste na determinação do nível sérico de aldosterona depois de 3 dias de dieta rica em sódio juntamente com a administração de fludrocortisona, 0,1 mg 4 vezes/dia. Um valor inferior a 5 ng/dL é considerado normal.

Nestes últimos anos, a identificação do aldosteronismo supressível por glicocorticoides tornou-se mais comum. Tal distúrbio caracteriza-se por uma recombinação de *crossover* desigual entre a região promotora e os primeiros dois a quatro éxons do gene *CYP11B1* (11β-hidroxilase) e os últimos cinco a sete éxons

do gene *CYP11B2* (aldosterona sintase), resultando em duplicação gênica. Esse gene é expresso na zona fasciculada da suprarrenal, regulado pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e sintetiza aldosterona. Dispõe-se de um teste genético para o diagnóstico. Os pacientes com história familiar de hipertensão, particularmente aqueles com diagnóstico de hipertensão em uma idade jovem ou com história familiar de eventos vasculares cerebrais precoces, devem ser submetidos à triagem.

► Tratamento

O tratamento de um adenoma produtor de aldosterona consiste em excisão cirúrgica, utilizando uma técnica laparoscópica, quando possível. Os pacientes com hiperaldosteronismo idiópático devem receber tratamento clínico com um antagonista do receptor de mineralocorticoide. Dispõe-se de dois agentes. A espironolactona deve ser administrada em doses de 25 a 200 mg/dia. Inicia-se com uma dose de 25 mg/dia e aumenta-se até que o paciente tenha uma resposta (até 300 mg/dia). A espironolactona tem múltiplos efeitos colaterais. Trata-se também de um antagonista dos receptores de androgênios e agonista dos receptores de progesterona que produz alta incidência de impotência e ginecomastia nos homens, bem como irregularidades menstruais e hipersensibilidade das mamas nas mulheres devido aos efeitos progestacionais. Recentemente, foi introduzido um novo derivado da espironolactona, a eplerenona, que possui significativamente menos efeitos colaterais, sendo administrada em doses fracionadas de 50 a 250 mg/dia. Nos pacientes que não toleram esses fármacos, pode-se utilizar também um diurético tiazídico combinado com um antagonista dos canais de sódio, a amilorida; todavia, é frequentemente necessário o uso suplementar de potássio. Com frequência, os pacientes necessitam da adição de outros agentes anti-hipertensivos. Os pacientes com adenoma produtor de aldosterona que não são candidatos à cirurgia também podem receber tratamento clínico.

DEFICIÊNCIA DE 11 β -HIDROXILASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A segunda causa mais comum da hiperplasia suprarrenal congênita em algumas áreas do mundo.
- Distúrbio autossômico recessivo.
- Hipertensão com renina e aldosterona baixas.
- Hiperandrogenismo.
- Secreção e níveis elevados de 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona, assim como menor secreção de cortisol e aldosterona.

► Considerações gerais

A deficiência de 11 β -hidroxilase é um distúrbio autossômico recessivo raro do gene *CYP11B1*, que constitui a segunda causa

mais comum da hiperplasia suprarrenal congênita em algumas áreas do mundo. O defeito resulta em diminuição na síntese do cortisol, com aumento na secreção dos precursores, como o 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona, que possuem atividade mineralocorticoide. O desvio de precursores para a via dos androgênios resulta em androgenização. Os pacientes apresentam habitualmente hipertensão no início da vida e, com frequência, hipopotassemia. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de concentrações elevadas de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol.

► Achados clínicos

O diagnóstico é mais facilmente suspeito em meninas de pouca idade, visto que apresentam virilização e hipertensão. Nos meninos e homens, suspeita-se do diagnóstico em pacientes jovens com hipertensão com renina baixa e, algumas vezes, pseudopuberdade precoce. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de baixos níveis de renina, aldosterona e cortisol, além de níveis elevados de desoxicorticosterona.

► Tratamento

Envolve a reposição do déficit de cortisol com hidrocortisona e adição de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, como a espironolactona ou eplerenona.

DEFICIÊNCIA DE 17 α -HIDROXILASE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hipertensão com renina e aldosterona baixas.
- Distúrbio genético raro, autossômico recessivo.
- Fenótipo feminino em pacientes do sexo masculino.
- Infantilismo sexual em pacientes do sexo feminino.
- Secreção elevada de desoxicorticosterona e corticosterona.
- Ausência de produção de cortisol.

► Considerações gerais

A deficiência de 17 α -hidroxilase é um distúrbio genético raro, autossômico recessivo, do gene *CYP17*, que resulta na ausência de formação de qualquer esteroide 17-hidroxilado, como o cortisol e androgênios, e na produção excessiva dos 17-deso-iesteroide, corticosterona e desoxicorticosterona. Os pacientes apresentam um quadro de hipertensão com renina e aldosterona baixas, com infantilismo sexual e virilização deficiente nos indivíduos do sexo masculino e falha do desenvolvimento puberal espontâneo nos indivíduos do sexo feminino. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de corticosterona e desoxicorticosterona, bem como ausência de esteroides 17 β -hidroxilados.

► Tratamento

Consiste em reposição com hidrocortisona e uso de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides. O déficit de estrogênios é habitualmente tratado com contraceptivos orais. Os meninos costumam ser criados como meninas devido à falta de desenvolvimento da genitália masculina.

EXCESSO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hipertensão com renina e aldosterona baixas.
- Hipertensão grave em pacientes muito jovens.
- Adquirido em consequência do consumo excessivo de alcaçuz ou seus derivados.
- Razão anormal entre a excreção de cortisol livre e cortisona livre na urina ou razão dos metabólitos do cortisol e da cortisona: tetraidrocortisol + alotetraidrocortisol e tetraidrocortisona.

► Considerações gerais

O excesso aparente de mineralocorticoides (EAM) foi originalmente descrito como um distúrbio potencialmente fatal, caracterizado por hipertensão juvenil com renina e aldosterona baixas, alcalose hipopotassêmica, baixo peso ao nascer, atraso do crescimento e, com frequência, nefrocalcinose. É causado por uma deficiência da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 2. Trata-se de uma síndrome autossômica recessiva. Foram também observados pacientes adultos com a síndrome. Todavia, nos adultos a forma adquirida devido à ingestão de alcaçuz na forma de bala ou seu derivado carbenoxolona, usado em alguns locais para o tratamento de úlceras duodenais, é mais comum. O EAM adquirido não se mostra tão frequente nos EUA quanto na Europa, visto que as balas de alcaçuz nos EUA são geralmente preparados com aroma artificial em lugar do alcaçuz verdadeiro, *Glycyrrhiza glabra*, que contém o composto ativo ácido glicirrízico. Entretanto, o tabaco de mascar nos EUA é frequentemente aromatizado com alcaçuz verdadeiro. O receptor de mineralocorticoides possui afinidade pelo cortisol, o glicocorticoide encontrado em quantidades abundantes, igual à sua afinidade pela aldosterona, e, em condições normais, o cortisol circula em concentrações 100 a 1.000 vezes maiores que a aldosterona. A especificidade do receptor de mineralocorticoides nos epitélios de transporte renais deve-se à coexpressão da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 2, que metaboliza o cortisol em cortisona inativa. A deficiência da enzima resulta na ocupação dos receptores pelo cortisol e aumento dos efeitos mineralocorticoides.

Nos tumores secretores de corticotropina ectópica, que produzem a síndrome de Cushing, o aumento maciço na produção de cortisol satura a 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 2 e permite ao cortisol ativar o receptor de mineralocorticoides.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Deve-se suspeitar do diagnóstico em pacientes com hipertensão com renina e aldosterona baixas que apresentam alcalose hipopotassêmica. Nos lactentes, deve-se suspeitar do diagnóstico na presença de hipertensão grave e hipopotassemia, com história de baixo peso ao nascer e atraso do crescimento. A nefrocalcinose constitui um achado frequente. A síndrome é autossômica recessiva, devendo ser suspeitada em pacientes com forte história de consanguinidade. Em pacientes adultos, um indício importante consiste em história de ingestão de balas de alcaçuz, habitualmente de procedência da Europa, ou uso de tabaco de mascar aromatizado com alcaçuz em grandes quantidades. Os pacientes apresentam hipertensão e hipopotassemia, bem como história frequente de alteração do humor e irritabilidade. A interrupção no consumo de alcaçuz leva à resolução da síndrome.

Os pacientes com síndrome de Cushing devido à produção de corticotropina ectópica apresentam-se mais frequentemente depois do diagnóstico de câncer, exibindo fraqueza profunda, hipertensão e hipopotassemia. Os pacientes nesse estágio da história natural do câncer frequentemente não são diagnosticados com a síndrome de Cushing, visto que a produção ectópica de ACTH constitui um evento tardio, e as manifestações fenotípicas clássicas estão ausentes. Outras formas da síndrome de Cushing também podem ocorrer com esse tipo de hipertensão e hipopotassemia, correlacionando-se tais achados com a gravidade da anormalidade na produção de cortisol.

B. Achados laboratoriais

O diagnóstico é estabelecido pela medição da excreção urinária de cortisol livre em relação à cortisona livre, cuja razão é inferior a 1 nos indivíduos normais, estando claramente aumentada em pacientes com a síndrome de EAM. A razão entre os metabólitos do cortisol e os da cortisona, isto é, entre o tetraidrocortisol mais o alotetraidrocortisol e tetraidrocortisona, também deve ser medida nos pacientes com EAM. A razão é de cerca de 1 nos indivíduos normais, sendo habitualmente superior a 2 nos pacientes com EAM. Nesses pacientes, a produção de cortisol total é mais baixa do que o normal, porém as concentrações sanguíneas se mostram normais, o que se reflete pela excreção dos metabólitos totais do cortisol na urina.

► Tratamento

Os pacientes com EAM congênito são tratados com antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona ou eplerenona).

Alguns pacientes beneficiam-se do tratamento com dexametasona, que não possui propriedades mineralocorticoides. As formas adquiridas são tratadas com a suspensão do consumo de alcaçuz ou uso de carbenoxolona. A produção ectópica de corticotropina é tratada através do tratamento do câncer, quando possível.

► Prognóstico

Em pacientes com EAM congênito, o prognóstico depende da adesão ao tratamento, sendo, porém, relativamente sombrio,

com morbidade e mortalidade significativas em uma idade jovem. Os pacientes com hipertensão induzida pelo uso de alcaçuz terão prognóstico satisfatório se a ingestão de alcaçuz for interrompida. Os pacientes com produção ectópica de corticotropina possuem prognóstico sombrio, visto que a apresentação da síndrome ocorre habitualmente em um estágio tardio da história do câncer.

SÍNDROME DE LIDDLE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Doença autossômica dominante.
- ▶ Hipertensão e hipopotassemia.
- ▶ Hipoaldosteronismo hiporreninêmico.
- ▶ Ausência de resposta aos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides.
- ▶ Boa resposta aos bloqueadores dos canais de sódio epiteliais.

▶ Achados clínicos

Liddle descreveu uma família de pacientes que apresentavam hipertensão grave, hipopotassemia, ARP baixa e reduzidas concentrações plasmáticas de aldosterona. Demonstrou que os esteroides suprarrenais não estavam envolvidos e que não havia nenhuma resposta à administração de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, mas que os pacientes respondiam aos bloqueadores dos canais de sódio. Posteriormente, foi demonstrado que o defeito genético consistia em mutações que afetam a porção C-terminal da subunidade β ou da γ dos canais de sódio. O transplante renal melhora a síndrome.

▶ Tratamento

Os pacientes devem ser tratados com antagonistas dos canais de sódio, principalmente amilorida, em doses entre 5 e 15 mg 2 vezes/dia.

PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO TIPO 2 OU SÍNDROME DE GORDON



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hipertensão.
- ▶ Hiperpotassemia.
- ▶ Acidose metabólica.
- ▶ Função renal normal.
- ▶ Defeitos no gene WNK1 ou WNK4 (quinases sem lisina).

▶ Achados clínicos

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 é uma doença autossômica familiar em que os pacientes apresentam história de hipertensão, hiperpotassemia, acidose metabólica e função renal normal. Os pacientes possuem hipertensão com renina e aldosterona baixas. A hipertensão e hipopotassemia respondem à terapia com tiazídicos. As várias famílias com a síndrome mostraram ligações com os cromossomos 1, 17 e 12. As formas ligadas ao cromossomo 12 têm sido associadas a um defeito intrônico do gene WNK1. A deleção resulta em hiperexpressão de WNK1, que inibe a ação de WNK4 no transporte de sódio e potássio. A ligada ao cromossomo 17 envolve mutações em WNK4, resultando em maior atividade do cotransportador de cloreto de sódio (cotransportador sensível aos tiazídicos), bem como no transporte de potássio e cloreto. O defeito gênico nas síndromes associadas ao cromossomo 1 permanece desconhecido.

▶ Tratamento

Os pacientes respondem à administração de diuréticos tiazídicos.

FEOCROMOCITOMA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Os feocromocitomas são tumores de origem neuroectodérmica que surgem de células cromafins.
- ▶ Ocorre hipertensão paroxística em 30 a 50% dos pacientes.
- ▶ Há hipertensão sustentada em pelo menos 50% dos pacientes.
- ▶ Verifica-se a tríade clássica de cefaleias intensas, palpitações e sudorese.
- ▶ Aproximadamente 90% dos casos são benignos, sendo 10% malignos.
- ▶ Cerca de 15% são bilaterais.
- ▶ Os feocromocitomas são, em sua maioria, esporádicos, sendo, porém, pelo menos 10% familiares.
- ▶ Cerca de 25% dos pacientes com feocromocitoma esporádico apresentam mutação na linhagem germinativa, sugerindo um efeito fundador.
- ▶ Diagnóstico bioquímico. A medição das metanefrinas livres na urina ou no plasma é mais sensível, devendo preceder os esforços de localização.

▶ Considerações gerais

Os tumores produtores de catecolaminas são neoplasias de células cromafins que mais frequentemente se originam na medula da suprarrenal (feocromocitoma), mas também podem exibir uma origem extrassuprarrenal, nos paragânglios (paragangliomas). Constituem uma causa incomum da hipertensão,

com prevalência de menos de 0,1% entre os pacientes hipertensos, embora nos EUA aproximadamente 0,5% dos pacientes com hipertensão sejam submetidos a rastreamento para feocromocitoma. O diagnóstico de feocromocitoma é importante, visto que se trata de uma forma de hipertensão curável, altamente letal se não for diagnosticado. Os feocromocitomas são componentes das síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipos 2a e 2b, sendo também encontrados em uma proporção de pacientes com a doença de von Hippel, em que a incidência varia de acordo com a família, podendo ser alta e atingir 50% dos indivíduos acometidos. A neurofibromatose tipo 1 também está associada a uma incidência de feocromocitomas de cerca de 1 a 5%. As mutações da succinato desidrogenase nas subunidades B, C e D estão associadas a paragangliomas extrassuprarrenais. São observadas mutações de linhagem germinativa nos feocromocitomas esporádicos em cerca de 24% dos pacientes, o que, como não existe história familiar de feocromocitoma em tais pacientes, pode representar um efeito fundador.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A elevação da PA constitui a manifestação mais comum do feocromocitoma. Ocorrem elevação sustentada da PA em mais de 50% dos pacientes e hipertensão intermitente em aproximadamente 33%, verificando-se PA normal ou hipotensão postural em cerca de 20% dos pacientes. A apresentação mais notável de um feocromocitoma consiste em episódio agudo de hipertensão grave, cefaleia intensa, palpitações, taquicardia e sudorese. As arritmias são frequentes assim como a apresentação do paciente com dor torácica. As catecolaminas podem causar vasospasmo das coronárias e miocardite aguda, com alterações eletrocardiográficas e enzimáticas que podem ser diagnosticadas como infarto agudo do miocárdio. É comum a ocorrência de cardiomiopatia dilatada com baixo débito cardíaco, edema pulmonar e hipotensão ocasional. O choque que não responde à norepinefrina, ocorrendo depois de crise hipertensiva, também pode constituir uma apresentação do feocromocitoma que facilmente pode passar despercebida. Ocorrem acidentes vasculares encefálicos devido à profunda vasoconstrição das artérias vasculares cerebrais ou embolia em consequência de cardiomiopatia dilatada catecolaminérgica. Determinados fármacos, como antidepressivos tricíclicos, antidopaminérgicos (metoclopramida), naloxona e betabloqueadores (quando não são precedidos de bloqueio α -adrenérgico), podem precipitar uma crise hipertensiva aguda em paciente com feocromocitoma. As crianças com feocromocitoma apresentam habitualmente hipertensão sustentada com náuseas, cefaleia e sudorese. A acidose láctica na ausência de choque deve constituir uma indicação para considerar o diagnóstico de feocromocitomas.

B. Exames especiais

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de aumento das catecolaminas e seus metabólitos. A medição do ácido vanililmandélico (VMA) é insensível, sendo mais evidente nos tumores grandes. Hoje, existem duas abordagens diferentes para o

diagnóstico de feocromocitoma: uma delas envolve a determinação dos níveis plasmáticos de metanefrinas livres e catecolaminas (em menor grau), e a outra envolve a medição das metanefrinas fracionadas na urina. O grupo NIH propôs o uso das metanefrinas plasmáticas como maneira mais sensível para estabelecer o diagnóstico de feocromocitoma; a sensibilidade do exame é muito alta, e a especificidade do diagnóstico situa-se em torno de 85%. A Mayo Clinic sugeriu que a medição das metanefrinas fracionadas e catecolaminas urinárias apresenta uma sensibilidade mais baixa (90%), porém com especificidade mais alta (98%).

Em alguns casos em que existe um alto grau de suspeita, porém as medições no plasma ou urina são equívocas, o teste de supressão com clonidina mostra-se valioso, consistindo na administração de 0,3 mg de clonidina por via oral, com coleta em 3 h para as catecolaminas e metanefrinas livres plasmáticas, estando o paciente em decúbito dorsal. Uma diminuição de menos de 40% das metanefrinas plasmáticas e de menos de 50% das catecolaminas plasmáticas constitui um resultado positivo para feocromocitoma. Estabelecido o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, a sua localização é habitualmente obtida através de TC ou RM com imagens ponderadas em T₂. Para aqueles que não podem ser localizados com o uso dessas técnicas, pode-se obter uma imagem com radionuclídeo utilizando [I¹³¹] MIBG. Em alguns casos, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) também pode ser útil, utilizando [6-F¹⁸] fluorodopamina ou [F¹⁸] fluorodesoxiglicose.

► Diagnóstico diferencial

Diversos distúrbios podem simular os sintomas de um feocromocitoma, estando alguns associados à maior secreção de catecolaminas. A retirada de clonidina ou a abstinência de álcool, os eventos vasculares cerebrais, a hemorragia subaracnoidea, a enxaqueca e as lesões intracranianas podem simular um feocromocitoma. Drogas, como a efedrina, cocaína, fenciclidina e LSD, também podem produzir uma síndrome episódica semelhante. Os ataques de pânico, episódios de hipoglicemia ou mesmo a hipertensão grave com circulação hiperdinâmica podem assemelhar-se a episódios de feocromocitoma.

► Complicações

O feocromocitoma não diagnosticado está associado a uma elevada incidência de morte súbita, eventos vasculares cerebrais e cardiomiopatia dilatada.

► Tratamento

O tratamento dos feocromocitomas é principalmente cirúrgico quando se localizam os tumores. Os pacientes recebem pré-tratamento com um agente alfabloqueador, como a fenoxibenzamina, e/ou α_1 -bloqueador (prazosina, doxazosina ou terazosina) e um betabloqueador (após a administração de um alfabloqueador). A combinação de betabloqueador e alfabloqueador (labetalol) mostra-se particularmente útil. A vigilância após a remoção de um feocromocitoma isolado deve continuar, visto que uma proporção significativa de casos envolve mutações de linhagem germinativa, podendo sofrer recidiva na outra glândula suprarrenal ou gânglios.

► Prognóstico

Os pacientes com feocromocitoma não diagnosticado e não tratado exibem alta incidência de morte súbita, bem como eventos cardiovasculares e vasculares cerebrais. Com frequência, ocorre uma crise hipertensiva durante procedimentos de rotina. Os pacientes apropriadamente tratados com alfa e betabloqueadores, bem como cirurgia apresentam um bom prognóstico, porém ocorre uma incidência de 10 a 15% de recidiva. A evolução dos feocromocitomas malignos é altamente variável; alguns comportam-se de modo agressivo, outros exibem uma evolução indolente.

Calhoun DA *et al.*: Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112.

Funder, JW, Carey, RM, Fardella, C, Gomez-Sanchez, CE, Mantero, F, Stowasser, M, Young, WF, Jr., and Montori, VM Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266.

Kahle KT *et al.*: Regulation of diverse ion transport pathways by WNK4 kinase: a novel molecular switch. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:98.

Mulatero P *et al.*: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1045.

New MI *et al.*: Monogenic low renin hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:92.

Pacak K *et al.*: Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med* 2005;257:60.

Rossi G *et al.*: Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:104.

Unger N *et al.*: Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2004;150:517.

Yang CL *et al.*: Mechanisms of WNK1 and WNK4 interaction in the regulation of thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Clin Invest* 2005;115:1379.

COARCTAÇÃO DA AORTA

William J. Elliott, MD, PhD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Diferenças inesperadas da PA nos membros (p. ex., braço direito > esquerdo, braços > pernas).
- Exame de imagem (ecocardiograma) da aorta, demonstrando o local de coarctação.

► Considerações gerais

A maioria dos casos de coarctação da aorta ocorre entre o ligamento arterioso e a artéria subclávia esquerda. Nas crianças, é comum a coarctação juntamente com outras anormalidades

congenitas. A coarctação é mais frequente em indivíduos do sexo masculino (66 a 75%). As diferenças na PA podem indicar a localização da coarctação: quando proximal à artéria subclávia esquerda, a PA sistólica mostra-se mais alta no braço direito do que no esquerdo. Mais comumente, a coarctação é mais distal, sendo a PA sistólica mais baixa na perna direita do que a do braço direito.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Embora as crianças com coarctação apresentem algumas vezes dispneia, fadiga, cefaleia, pés frios e mesmo claudicação (particularmente com exercício vigoroso), a maioria dos adultos é assintomática. O sinal físico tradicional característico consiste em pulso radial esquerdo ou femoral direito diminuído ou tardio em comparação com o pulso radial direito. Um sopro sistólico bem-audível, frequentemente com frêmito e ocasionalmente ouvido nas costas, pode ser acompanhado de outros sopros, dependendo da presença ou ausência de outras anormalidades cardíacas (p. ex., valva aórtica bicúspide, observada em 50 a 80% das crianças). O “entalhamento” (na face posterior inferior) das costelas (da terceira até a oitava) é característico, e o número e localização das costelas entalhadas podem fornecer informações sobre a localização da coarctação.

B. Exames especiais

Tipicamente, recomenda-se um ecocardiograma como primeiro exame, visto que tem a capacidade de identificar cerca de 95% dos casos de coarctação nos primeiros 8 cm da aorta descendente (o que provavelmente engloba 99% dos casos). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também têm sido utilizadas com sucesso. Algumas vezes, não há necessidade de angioplastia quando as outras imagens são aceitáveis para o cirurgião vascular.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui a arterite de Takayasu e doença de Moyamoya (que podem afetar uma artéria principal em um braço, sendo mais comum do que em ambas as pernas e não em um braço).

► Tratamento

Um gradiente de pressão sistólica através da coarctação de mais de 20 mmHg exige, em geral, intervenção. Diversas abordagens cirúrgicas têm sido bem-sucedidas, dependendo da localização da coarctação. A elevação pós-operatória da PA sistólica é um preditor de desfechos adversos a longo prazo (incluindo morte). Hoje, a dilatação com balão, com ou sem *stent* endovascular, é mais popular, porém foram relatados poucos resultados a longo prazo. Essa conduta é particularmente importante em crianças que ainda estão crescendo, nas quais a aortoplastia repetida tem sido bem-sucedida em até 3 anos após a colocação inicial do *stent*. A aortoplastia também tem sido usada com sucesso após reparo cirúrgico inicial. A hipertensão sofre recidiva

em cerca de 25 a 33% dos pacientes com reparo da coarctação em acompanhamentos a longo prazo; a hipertensão induzida por exercício é ainda mais comum (25 a 56%).

► Prognóstico

A idade média de morte para a coarctação não tratada é de cerca de 34 anos. O grau de redução da PA após procedimento corretivo é controverso em pacientes que apresentam coarctação da aorta na idade adulta. Dois de três estudos indicaram que a maioria dos pacientes apresenta uma PA mais baixa cerca de 3 meses depois da cirurgia do que antes; todavia, depois de 5 anos, cerca de 33% estavam hipertensos. A idade mais avançada foi geralmente associada a um risco maior de hipertensão após procedimento.

Prisant LM *et al.*: Coarctation of the aorta: a secondary cause of hypertension. *J Clin Hypertens* 2004;6:347. [PMID: 15187499]

APNEIA DO SONO

William J. Elliott, MD, PhD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- PA elevada, reduzida após diagnóstico formal e tratamento efetivo para a apneia do sono.
- Estudo do sono formal através de polissonografia que demonstra um índice de apneia-hipopneia [número total de episódios de apneia (superior a 10 s) + número de episódios de hipopneia (redução da pressão da via respiratória de $\geq 30\%$ e queda da saturação de oxigênio de $\geq 4\%$)/(número de horas de sono)] > 5 .

► Considerações gerais

Não existem estimativas confiáveis sobre a incidência ou prevalência da hipertensão devido à apneia do sono. Acredita-se que a própria apneia do sono acometa 17 a 26% dos homens e 9 a 28% das mulheres com mais de 20 anos, sendo mais comum em indivíduos afro-americanos do que em brancos. É observada com muito mais frequência em indivíduos com sobrepeso e obesos (índice de massa corporal média de cerca de 35 kg/m^2), com idade média de aproximadamente 60 anos. Em vários estudos epidemiológicos, a apneia do sono tem sido um fator de risco independente significativo para o desenvolvimento de hipertensão; todavia, esses resultados são complicados por estreitas correlações da hipertensão e apneia do sono com a idade, sexo, índice de massa corporal, consumo de álcool e tabagismo. Em um estudo, a apneia do sono foi a causa da hipertensão resistente em 83% dos casos investigados.

► Patogenia

Os mecanismos responsáveis pela maior prevalência da hipertensão em pacientes com apneia do sono ainda não foram elucidados. A apneia do sono aumenta a atividade simpática e

os níveis de catecolaminas, que podem afetar secundariamente muitos mecanismos que levam a uma PA elevada. A apneia do sono também está associada a aumentos da proteína C reativa, disfunção endotelial, níveis elevados de leptina e ganho de peso, que constituem características da hipertensão.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O paciente típico com apneia do sono apresenta sono e sono-lência diurna (tipicamente enquanto dirige veículos), qualidade deficiente do sono (descrita como “sono inquieto”), cefaleia e faringite matinais, bem como fadiga excessiva. Em geral, a pessoa que dorme com o paciente relata ronco alto e respiração irregular, podendo um observador experiente perceber a cessação da respiração, esforço respiratório e sons de sufocação durante a noite.

B. Exames especiais

O Questionário de Berlim é um instrumento de triagem validado para a apneia do sono com sensibilidade de 86%, especificidade de 77% e valor preditivo de 89% após a avaliação de 744 pacientes de cuidados primários que subsequentemente se submeteram a uma avaliação formal com polissonografia. Aqueles com pontuação alta são solicitados a realizar uma polissonografia formal de múltiplos canais para verificar o diagnóstico.

► Tratamento

Tradicionalmente, existem três opções para o tratamento da apneia do sono: perda de peso (bem-sucedida a longo prazo em uma minoria de casos), cirurgia da laringe (se o excesso de tecido da faringe for suficiente para causar a obstrução das vias respiratórias) e suporte ventilatório com pressão positiva contínua (CPAP) durante o sono, habitualmente administrado com máscara acoplada a um sistema de liberação de ar pressurizado. Para os pacientes que conseguem dormir com o aparelho ligado, observam-se reduções da PA em 4 semanas. Como no caso da maioria das terapias a longo prazo, a adesão a uma intervenção inicialmente bem-sucedida diminui com o passar do tempo.

Recentemente, vários estudos de coorte não controlados relataram a utilidade da espironolactona no tratamento da hipertensão em pacientes com apneia do sono. Ainda não foi conduzido um estudo clínico comparativo da CPAP e espironolactona.

► Prognóstico

Não existem estudos a longo prazo sobre a CPAP ou outras terapias, visando melhorar a apneia do sono, que relatem uma redução da PA. A cirurgia de laringe em pacientes apropriadamente selecionados melhora o controle da PA a curto prazo. Recomendam-se a perda de peso de longo prazo e a CPAP com base em melhora a curto prazo na PA.

Goodfriend TL *et al.*: Resistant hypertension, obesity, sleep apnea and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518. [PMID: 14732721]

Wolk R *et al.*: Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067. [PMID: 14610096]

43

Hipertensão em populações de alto risco

David Martins, MD, Keith Norris, MD,
Tiina Podymow, MD,
e Phyllis August, MD, MPH

HIPERTENSÃO EM AFRO-AMERICANOS

David Martins, MD, e Keith Norris, MD

► Considerações gerais

A hipertensão refere-se a uma elevação persistente e frequentemente progressiva da pressão arterial. O nível de pressão arterial sistólica e/ou diastólica em que a elevação assume o diagnóstico de hipertensão depende da presença ou ausência de comorbidades coexistentes. A classificação atual da pressão arterial e o nível de pressão arterial que define a hipertensão para as principais condições comórbidas, de acordo com as recomendações do sétimo relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, são apresentados no Quadro 43.1. A prevalência da hipertensão varia de acordo com a idade e o sexo. Estima-se que 23% dos adultos norte-americanos entre 20 e 74 anos tenham hipertensão. Cerca de 75% das mulheres com 75 anos ou mais apresentam hipertensão, e aproximadamente 64% dos homens com 75 anos ou mais também apresentam hipertensão. Em todas as idades e em ambos os sexos, os afro-americanos são os que exibem a maior prevalência de hipertensão nos EUA. Nos indivíduos afro-americanos, a hipertensão tende a desenvolver-se em idade mais precoce e ser mais grave do que em outras raças. Alguns pacientes com hipertensão sistêmica apresentam uma causa identificável para a elevação da pressão arterial sistêmica. A proporção estimada dos casos de hipertensão secundária entre os pacientes com hipertensão sistêmica varia de cerca de 5 a 10% e não mostrou exibir qualquer predileção racial. Os pacientes com hipertensão secundária apresentam habitualmente um conjunto sugestivo de sinais e/ou sintomas na avaliação inicial, devendo ser submetidos a uma avaliação adicional à procura de causas específicas da hipertensão independentemente da raça e/ou etnia.

A hipertensão constitui um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular. A hipertensão não controlada leva à lesão de órgãos, contribuindo para a morbidade e mortalidade cardiovasculares globais. Os indivíduos afro-americanos

exibem maior aumento de lesão de órgãos-alvo do que outros grupos raciais e étnicos. Com efeito, a taxa de mortalidade por doença cardíaca é 50% mais alta, a taxa de mortalidade por acidente vascular mostra-se 80% mais alta, e a incidência de doença renal terminal (DRT) relacionada com a hipertensão é 6 vezes maior nos afro-americanos do que nos brancos. É visível que a hipertensão, juntamente com a sua morbidade e mortalidade cardiovasculares, representa um desafio ainda maior para a comunidade afro-americana do que para o restante da população dos EUA. Muitos dos fatores responsáveis pelas disparidades na incidência, prevalência, detecção, tratamento e controle da hipertensão já estão bem descritos, podendo ser úteis no planejamento e desenvolvimento de programas e políticas direcionados para o diagnóstico e controle da hipertensão na população.

► Patogenia

A pressão arterial é uma variável contínua, determinada por múltiplos fatores, que exibe distribuição bastante normal na população. Alguns dos fatores que determinam o nível de pressão arterial são genéticos, podendo responder por cerca de 30 a 50% da variação da pressão arterial na população geral. Entretanto, acredita-se que o desenvolvimento da hipertensão essencial ou idiopática exija predisposição genética e fator precipitante ambiental na maioria dos casos. A pesquisa de genes responsáveis pela hipertensão resultou na descoberta de algumas causas monogênicas raras da pressão arterial tanto elevada quanto baixa. Embora diversas características fisiológicas — como baixos níveis de renina, menor biodisponibilidade do óxido nítrico, maior sensibilidade ao sal e níveis elevados de aldosterona — sejam prevalentes nos indivíduos afro-americanos, ainda não foram identificados componentes genéticos. Apesar da expectativa geral, ainda não existe base genética identificada para a excessiva prevalência da hipertensão na comunidade afro-americana. Entretanto, vários fatores de risco no estilo de vida e ambientais para a hipertensão foram identificados, com importantes diferenças entre os grupos raciais e étnicos.

O excesso de gordura corporal, particularmente no tronco, representa importante fator de risco para a hipertensão. Tanto

Quadro 43.1 Classificação da pressão arterial para adultos

Categoria de pressão arterial	Leitura da pressão arterial (mmHg)	
	Sistólica	Diastólica
Faixa normal	< 120	e < 80
Pré-hipertensão	120 a 139	ou 80 a 90
Hipertensão		
Estágio 1	140 a 159	ou 90 a 99
Estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

Dados do Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: JNC VII.

na forma de sobrepeso quanto de obesidade, o excesso de gordura corporal é muito mais comum entre os afro-americanos, hispânicos e várias outras minorias étnicas. O consumo de sal na dieta sob a forma de cloreto de sódio tem sido associado ao nível de pressão arterial e sua elevação com a idade. Os afro-americanos, quando considerados como grupo, apresentam maior consumo de sal e maior sensibilidade a mudanças da pressão arterial em resposta ao consumo nutricional de sal. Diferentemente, um baixo aporte de potássio tem sido associado à hipertensão, existindo evidências de que alta ingestão de potássio na dieta, particularmente na forma de frutas e vegetais frescos, pode proporcionar proteção contra a hipertensão e, talvez, reduzir a necessidade de terapia anti-hipertensiva. As dietas de muitos afro-americanos são geralmente pobres em frutas e vegetais, sendo o aporte dietético médio de potássio entre os afro-americanos menor que o dos outros grupos raciais e étnicos importantes nos EUA.

A inatividade física constitui um fator de risco para a hipertensão e mortalidade cardiovascular. A atividade física ótima requer 20 a 60 min de atividade rítmica e aeróbica dos grandes músculos, como caminhada, corrida e bicicleta, 3 a 5 vezes durante a semana, para o controle da pressão arterial e condicionamento cardiorrespiratório. A atividade física é subótima em mais de 60% dos adultos norte-americanos, dos quais cerca de 25% se encontram totalmente inativos. A inatividade física é mais comum entre os adultos de idade mais avançada, mulheres, pessoas menos afluentes assim como adultos hispânicos e afro-americanos.

O consumo de três ou mais doses convencionais de álcool por dia, em que uma dose convencional é definida como 14 g de etanol, contidos em 45 mL de bebida destilada, 150 mL de vinho ou 360 mL de cerveja, está associado a graves consequências adversas psicossociais e de saúde, como hipertensão. Estima-se que cerca de 60% dos norte-americanos com 18 anos e mais consomem álcool, e por volta de 30% tomam cinco ou mais doses convencionais na mesma ocasião, pelo menos 1 vez por ano. Muitos destes norte-americanos são afro-americanos.

O baixo nível educacional e a elevada taxa de desemprego que prevalecem entre as populações minoritárias nos EUA predispoem muitas comunidades minoritárias, como as afro-

americanas, a condições políticas e socioeconômicas adversas que contribuem para os estresses ambiental e psicossocial, bem como para um acesso reduzido a cuidados de saúde de qualidade. O estresse agudo pode elevar transitoriamente a pressão arterial, sendo estresse crônico associado à hipertensão sustentada. O modelo de conflito psicossocial de emprego-desgaste, destinado a avaliar o impacto do estresse ocupacional sobre a saúde do trabalhador, caracteriza os empregos em empregos com alto e baixo desgaste. As pessoas que trabalham com alta amplitude de decisão exibem pouca ou nenhuma ansiedade, visto que têm mais flexibilidade de decidir como atender melhor às demandas relacionadas com o trabalho, porém as pessoas cujas ocupações combinam altas demandas com baixa amplitude de decisão apresentam altos níveis de estresse, com sua morbidade cardiovascular associada. Os afro-americanos tendem mais a trabalhar nas referidas posições. Com efeito, os homens empregados em tais trabalhos braçais têm um aumento de até 3 vezes na incidência de hipertensão, e os que permanecem nos empregos em questão por 3 anos ou mais apresentam uma pressão arterial 11/7 mmHg mais alta do que os homens que têm trabalhos com baixo desgaste.

Embora as diferenças genéticas e biológicas possam influenciar a distribuição dos níveis de pressão arterial em determinada população, o conjunto de evidências que prevalece parece sugerir que as disparidades socioeconômicas e no estilo de vida possuem maior influência sobre a expressão da hipertensão e a carga desproporcional da hipertensão e da doença cardiovascular nos afro-americanos, o que sugere não ser apenas a genética exclusivamente, porém a interação genética-ambiente a responsável pela maior prevalência de hipertensão entre afro-americanos. Outras evidências que apontam para o papel singular do ambiente é o fato de que o excesso de risco de hipertensão nos afro-americanos está mais fortemente ligado ao fato de o indivíduo ter nascido e estar vivendo nos EUA do que à sua ancestralidade africana.

As diferenças raciais e/ou étnicas nos desfechos cardiovasculares combinados assumem menos importância nos pacientes hipertensos tratados após ajuste para as diferenças nos fatores socioeconômicos e demográficos. Para a obtenção de resultados, o tratamento e controle da hipertensão ótimos exigem sensibilidade apropriada e compreensão dos aspectos socioculturais da raça/etnia, visando maximizar o acesso efetivo aos cuidados, a adesão ao tratamento e os acompanhamentos agendados. Essas abordagens devem ajudar a superar muitas das barreiras ao controle da hipertensão, levando à melhora dos resultados cardiovasculares em todos os indivíduos norte-americanos.

► Estratégias de tratamento

A. Hipertensão

A hipertensão grave e as taxas de controle da pressão arterial subótimas perpetuam a carga desproporcional da doença cardiovascular (DCV) e morte prematura entre os afro-americanos. Os fatores socioeconômicos e biocomportamentais frequentemente citados como explicações plausíveis para a falta de conscientização e tratamento da hipertensão entre os afro-americanos podem não explicar totalmente o fato de não se

alcançarem as metas de pressão arterial recomendadas. Vários estudos multicêntricos em larga escala com recrutamento de um número substancial de pacientes afro-americanos mostraram que a pressão arterial pode ser tratada até os níveis-alvo, embora possa ser necessária uma terapia mais agressiva. Os afro-americanos parecem ter uma resposta ligeiramente maior da pressão arterial aos diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio do que os outros grupos étnicos, bem como menor resposta aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e beta-bloqueadores. Todavia, essas diferenças não parecem se traduzir em diferentes resultados clínicos com base na classe de agentes anti-hipertensivos utilizados, na medida em que os níveis-alvo de pressão arterial são alcançados. Por conseguinte, a pesquisa de fatores de risco cardiovasculares e lesão de órgãos-alvo, ambos mais prevalentes entre os afro-americanos hipertensos, assim como a seleção de agentes terapêuticos apropriados através das indicações imperiosas, baseadas nas comorbidades coexistentes, devem suplantam a pesquisa de agentes para o controle da pressão arterial entre os afro-americanos.

B. Complicações cardiovasculares e relacionadas com a hipertensão

A hipertensão não apenas representa um importante fator de risco para a DCV mas também ocorre frequentemente com um ou mais fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, diabetes e/ou dislipidemia em uma síndrome conhecida como síndrome metabólica. Ainda não foi estabelecido se a raça desempenha um papel nos fatores de risco cardiovasculares emergentes, como a aldosterona e os mediadores inflamatórios. O diagnóstico clínico e o laboratorial para os fatores de risco cardiovasculares e a lesão de órgãos-alvo são particularmente importantes para os pacientes hipertensos afro-americanos. A conscientização e identificação de lesões de órgãos-alvo e fatores de risco cardiovasculares coexistentes devem ajudar a priorizar as recomendações não farmacológicas, a seleção de um tratamento clínico baseado em evidências imperiosas e o estabelecimento de metas apropriadas para os valores-alvo.

C. Hipertrofia ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma complicação comum da hipertensão e um preditor independente de maior mortalidade entre os pacientes hipertensos, sendo mais frequente entre as mulheres e pacientes afro-americanos com hipertensão, e podendo explicar algumas das diferenças étnicas e sexuais nas taxas de mortalidade cardiovascular.

O tratamento e controle da hipertensão por meio de bloqueio beta-adrenérgico e inibição da renina-angiotensina estão associados à regressão da HVE. Na maioria dos estudos, a redução da pressão arterial e regressão da massa ventricular esquerda associadas a ambos os tratamentos foram semelhantes em afro-americanos bem como outros participantes raciais e étnicos. Em um estudo realizado, a constatação de menor resposta entre os afro-americanos tratados com bloqueadores dos receptores de angiotensina pode ter sido relacionada com um menor número de afro-americanos que atingiram os alvos de pressão arterial, porém não se pode excluir um resultado diferencial com base na raça.

D. Insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em negros caracteriza-se por maior frequência da hipertensão como etiologia, um prognóstico mais sombrio e, talvez, menor resposta à terapia clínica da ICC com base em evidências, em comparação com os indivíduos brancos. Existem inúmeras evidências de que o bloqueio β e a inibição da renina-angiotensina são benéficos para melhorar tanto a taxa de mortalidade quanto os resultados de hospitalização em pacientes com ICC, e, de modo global, essas estratégias de tratamento, quando ajustadas para outras covariantes, parecem ser semelhantes tanto para os pacientes afro-americanos quanto para os de outras raças/etnias. Embora haja relatos de maior taxa de readmissão de pacientes afro-americanos que recebem estes tratamentos, os dados de mortalidade pós-hospitalização sugerem que, quando se fornece um cuidado de qualidade, as aparentes disparidades raciais nos resultados da ICC dissipam-se. Por conseguinte, o tratamento dos pacientes com ICC deve consistir em uma terapia com classes de fármacos específicas (p. ex., IECA, BRA, betabloqueador) em combinação com diuréticos, conforme indicado para a população geral independente de raça ou etnia. A adição do bloqueio da aldosterona também levou à melhora dos resultados finais da ICC, embora não haja dados sobre diferenças raciais. Entretanto, foi constatado que o dinitrato de isossorbida e a hidralazina reduzem a taxa de mortalidade da ICC em 43% em comparação com o placebo para os pacientes afro-americanos.

E. Acidente vascular encefálico

Os pacientes afro-americanos com hipertensão exibem as maiores taxas de acidentes vasculares encefálicos entre qualquer outro grupo racial ou étnico. O recente declínio na taxa de mortalidade dos acidentes vasculares encefálicos, observado em outros grupos raciais e étnicos, mostra-se atenuado nos pacientes afro-americanos com hipertensão. O controle da pressão arterial e a terapia antiplaquetária continuam sendo as principais estratégias para reduzir tais eventos entre os pacientes com hipertensão. O grau de proteção conferida pelo controle da pressão arterial pode variar para diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos. Foi relatada uma redução de risco relativo no acidente vascular encefálico de até 40% em pacientes afro-americanos com terapia diurética em comparação com o uso de IECA. Os diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) surgiram como o tratamento anti-hipertensivo preferido para a redução dos eventos de acidente vascular encefálico nos pacientes hipertensos, incluindo afro-americanos. Não há diferenças raciais e/ou étnicas relatadas na prevenção do acidente vascular encefálico recorrente e infarto do miocárdio com ticlopidina e ácido acetilsalicílico. Este último é mais eficaz em termos de custos, por conseguinte deve ser o agente preferido para a terapia antiplaquetária. A ticlopidina deve ser reservada aos pacientes com intolerância e alergia ao ácido acetilsalicílico.

F. Doença renal crônica

A DRT secundária à hipertensão é 6 vezes mais comum nos afro-americanos do que na população geral. O uso de IECA em

Quadro 43.2 Mudanças terapêuticas no estilo de vida

Alvo médico	Plano prático para alcançar a meta
Perda de peso	Perder peso de maneira gradativa, efetuando mudanças permanentes na dieta diária de toda a família Iniciar com uma dieta de 800 a 1.500 kcal/dia e estabelecer meta razoável de perda de peso (450 a 900 g/semana nos primeiros 3 a 6 meses)
Metas nutricionais	
Baixo teor de gordura Baixo teor de sódio Alto teor de potássio Cálcio adequado	Consumir mais alimentos grelhados e preparados no vapor Consumir mais cereais, frutas e vegetais frescos Consumir menos gordura e usar gorduras mais saudáveis, como azeite de oliva Consumir menos alimentos processados, <i>fast foods</i> e alimentos fritos Ler os rótulos, prestando atenção para o teor de sódio, potássio e gordura dos alimentos Não acrescentar sal quando cozinhar; em seu lugar, utilizar vinagre, suco de limão ou substitutos do sódio, como potássio, para temperar os alimentos em lugar do sal de cozinha comum Não temperar alimentos com carnes defumadas, como toucinho e jarrete ou pé de porco Se for intolerante à lactose, procurar consumir leite ou iogurte sem lactose ou sucos enriquecidos com cálcio ou leite de soja
	Não consumir mais de duas cervejas, um copo de vinho ou uma dose de bebida de alto teor alcoólico por dia (ainda menos para as mulheres)
Condicionamento físico	Aumentar a atividade física como parte da rotina diária: por exemplo, se for atualmente sedentário, descer do ônibus a seis quarteirões de sua casa ou fazer uma caminhada no final da tarde com o cônjuge, um amigo ou grupo Aumentar gradativamente o tempo dedicado a uma atividade física agradável para 30 a 45 min em 3 a 5 dias/semana
Adaptar-se a um estilo de vida com baixo nível de estresse	Aprender as habilidades de enfrentamento para estressores específicos no ambiente de trabalho e/ou domiciliar Meditação, relaxamento, ioga, <i>biofeedback</i> , outros
Outras considerações	Manter um ambiente sem fumaça de cigarro e limitar o consumo de álcool

Modificado, com autorização, de Martins D, Norris K: Hypertension treatment in African Americans: physiology is less important than sociology. *Cleve Clin J Med* 2004;71(9):735.

comparação com betabloqueadores e BCC diidropiridínicos foi associado à redução dos resultados clínicos adversos (duplicação nos valores da creatinina, DRT ou morte) para os pacientes afro-americanos com nefrosclerose hipertensiva. Por conseguinte, o conjunto de evidências disponíveis sugere que são obtidos resultados clínicos ótimos quando a inibição do sistema renina-angiotensina é utilizada como terapia anti-hipertensiva inicial associada aos diuréticos em pacientes afro-americanos com nefrosclerose hipertensiva. O diabetes constitui a principal causa da DRT nos grupos raciais e étnicos, e mais de 90% dos pacientes com nefropatia diabética apresentam hipertensão. Múltiplos estudos sustentam o uso dos IECA e BRA como base da terapia. A inclusão de quase 15% de participantes afro-americanos em dois dos estudos clínicos randomizados prospectivos centrais sugere que os resultados positivos aplicam-se tanto a negros quanto a não negros. Por conseguinte, a interrupção do sistema renina-angiotensina desponta como terapia inicial recomendada, em combinação com diuréticos, para o tratamento da nefropatia hipertensiva e a diabética, representando, em geral, o esquema de tratamento mínimo necessário para obter a meta de tratamento recomendado mais agressiva de 130/80 mmHg para os pacientes com doença renal crônica.

* N.T: o clopidogrel, semelhante à ticlopidina, pode ter um perfil de efeitos adversos mais favorável.

G. Mudanças terapêuticas no estilo de vida

Tais mudanças são igualmente eficazes em todos os grupos raciais e étnicos, bem como, algumas vezes, ainda mais eficazes entre os pacientes afro-americanos; mostram-se particularmente importantes para os pacientes afro-americanos com hipertensão, visto que muitos dos principais fatores de risco de hipertensão nesses pacientes são comportamentais, portanto modificáveis. A identificação e comunicação dos comportamentos de risco (como abusos alimentares, falta de atividade física, consumo excessivo de álcool e tabagismo), particularmente no contexto da carga estabelecida da doença cardiovascular, devem engajar e incentivar o paciente a ser pró-ativo na implementação das mudanças terapêuticas do estilo de vida.

O Quadro 43.2 fornece uma lista de sugestões práticas para a efetiva implementação das mudanças terapêuticas no estilo de vida. Muitas das barreiras à implementação bem-sucedida de tais mudanças entre os afro-americanos estão listadas no Quadro 43.3. As recomendações para as referidas mudanças, como o controle do peso, redução do sal da dieta, atividade física regular assim como adesão às consultas clínicas e esquema terapêutico, devem ser fornecidas com detalhes e plano prático, tornando possível romper algumas dessas barreiras comuns, obtendo uma implementação bem-sucedida, o que pode exigir a inclusão de outros profissionais (p. ex., nutricionista, farmacêuta, assistente social) e/ou familiares no diálogo.

Quadro 43.3 Barreiras às mudanças terapêuticas no estilo de vida e à sua adesão em afro-americanos

Sobrepeso/obeso (índice de massa corporal > 25/30 kg/m ²)	Preocupação cultural de que uma constituição corporal magra esteja associada a saúde deficiente
Elevado consumo dietético de sódio e gordura	A preparação dos alimentos e o paladar condicionado de origens culturais provavelmente começaram ou foram exacerbados durante a escravidão, quando era necessário alto conteúdo de sal e gordura para a preservação e/ou palatabilidade de alimentos de fontes subótimas (a sensibilidade ao sal é mais comum nos afro-americanos do que nos brancos); se a PA não estiver controlada, checar a excreção de sódio na urina de 24 h para verificar a adesão dietética
Baixo consumo de cálcio dietético	Baixo consumo de leite e produtos derivados do leite devido à alta prevalência de intolerância à lactose
Inatividade nas mulheres	A ênfase cultural sobre os cuidados com os cabelos e penteado bem como o custo relativamente alto de sua manutenção contribuem para o comportamento de evitar o exercício de rotina que produz aumento da frequência cardíaca e sudorese
Baixa adesão ao plano de tratamento prescrito	Avaliar os efeitos colaterais dos medicamentos (particularmente a impotência entre os homens e o aumento do angioedema entre os afro-americanos que tomam IECA) Elevada taxa de pobreza, baixa taxa de seguro-saúde (verificar o plano de prescrição) e/ou capacidade de pagar os medicamentos prescritos (ajustar a terapia quando necessário) Avaliar as barreiras biocomportamentais e a estrutura de apoio da família Reconhecer a desconfiança em relação ao estabelecimento médico
Não comparecimento às consultas	Dificuldade de transporte: muitos pacientes podem não ter carro, e muitas cidades possuem sistemas de transporte público deficientes Prioridades competitivas, como cuidado de filhos/netos e idosos (frequentemente relacionadas com extensa estrutura domiciliar familiar); as instituições de cuidado de crianças e idosos frequentemente estão desconectadas geograficamente dos centros de saúde Capacidade limitada de ausentar-se do trabalho para comparecer às consultas marcadas em muitos tipos de emprego

PA, pressão arterial; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Modificado, com autorização, de Martins D, Norris K: Hypertension treatment in African Americans: physiology is less important than sociology. *Cleve Clin J Med* 2004;71(9):735.

► Prognóstico

A base da terapia anti-hipertensiva para os pacientes afro-americanos continua sendo os diuréticos e as mudanças terapêuticas no estilo de vida. A seleção de agentes anti-hipertensivos suplementares deve ser individualizada para a presença de fatores de risco coexistentes, condições clínicas comórbidas e/ou presença de lesão de órgãos-alvo relacionada com a hipertensão. Muitos desses pacientes necessitam de dois a quatro agentes anti-hipertensivos para atingir as metas de pressão arterial. Nunca é demais enfatizar a preferência por agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, como medicamentos anti-hipertensivos suplementares em pacientes com ICC, diabetes e doença renal. Entretanto, convém assinalar que o uso de alguns dos referidos agentes em pacientes afro-americanos está associado a taxa ligeiramente mais alta de efeitos colaterais, como angioedema com o uso de IECA. Por conseguinte, as estratégias para o tratamento da hipertensão devem ser guiadas pela prevalência dos fatores de risco cardiovasculares coexistentes e compreensão das influências socioculturais que dificultam o acesso aos cuidados bem como a adesão a tratamento baseado em evidências mais do que por diferenças menores na resposta da pressão arterial entre as categoriais raciais e étnicas. Essas abordagens devem reduzir o impacto desproporcional da hipertensão e DCV na comunidade afro-americana.

Grim CE *et al.*: Hyperaldosteronism and hypertension: ethnic differences. *Hypertension* 2005;45(4):766.

Heart Disease and Stroke Statistical Update: 2004 Update. American Heart Association, 2004.

Julius S *et al.*: Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1047.

Martins D, Norris K: Hypertension treatment in African Americans: physiology is less important than sociology. *Cleve Clin J Med* 2004;71(9):735.

Martins D, Norris K: Hypertension in African Americans. In: *Handbook of Black American Health, ed 2: Policies and Issues Behind Disparities in Health*. Livingston I (editor). The Greenwood Publishing Group, 2004.

Norris KC, Francis CK: Gender and ethnic differences and considerations in cardiovascular risk assessment and prevention in African Americans. In: *Practical Strategies in Preventing Heart Disease*. Wong N, Gardin JM, Black HR (editors). McGraw-Hill, 2004.

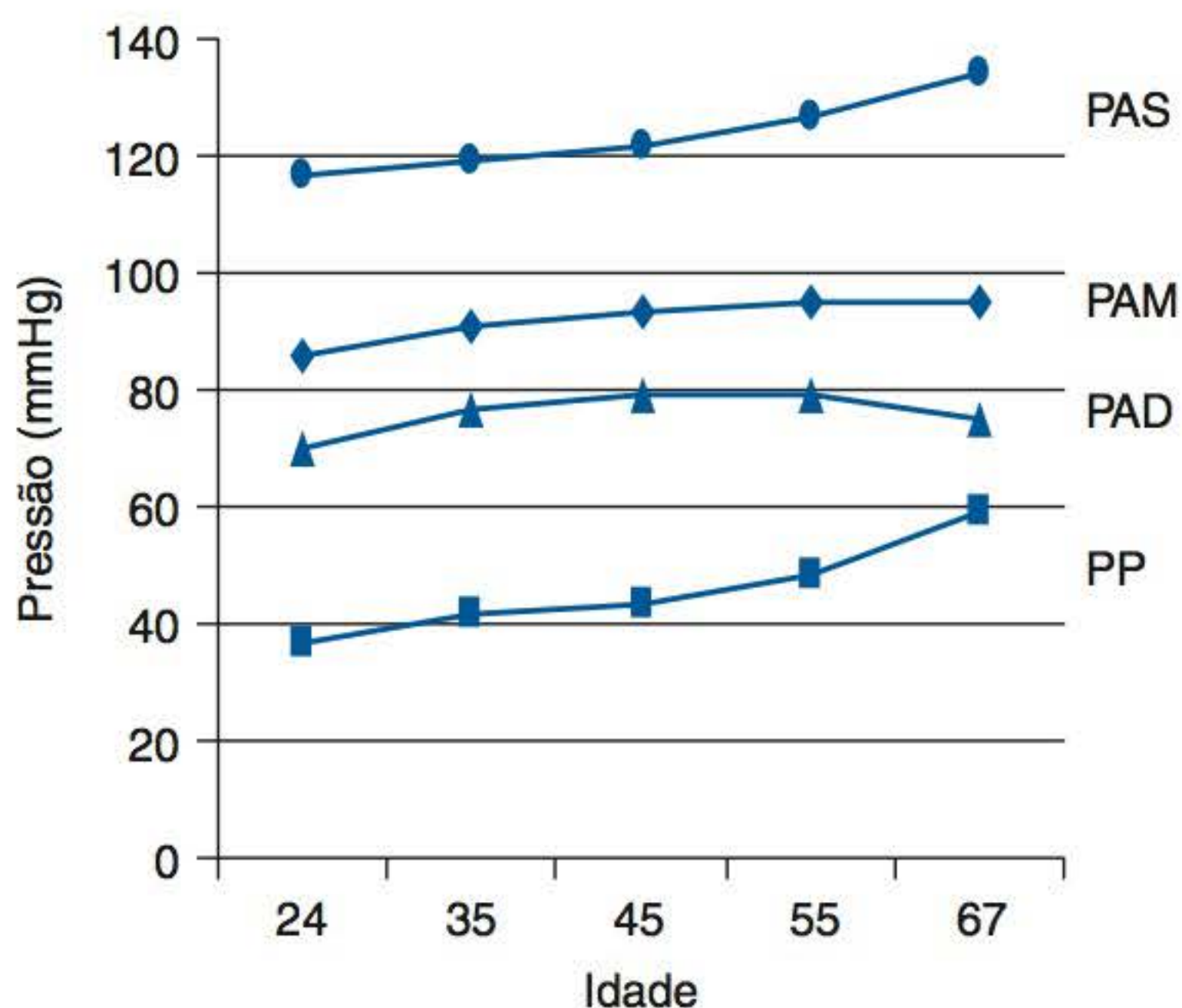
Taylor AL *et al.*: African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049. Erratum in *N Engl J Med* 2005;352(12):1276.

HIPERTENSÃO NO IDOSO

considerações gerais

Nestes últimos anos, houve importante mudança de paradigma no conceito de hipertensão, sendo atualmente a pressão arterial (PA) sistólica considerada o principal problema clínico em adultos. A hipertensão sistólica é produzida principalmente por alterações estruturais e funcionais na aorta e artérias de grande calibre, podendo ser considerada uma condição que nitidamente difere da hipertensão diastólica. A hipertensão sistólica isolada é consideravelmente mais difícil de tratar que a hipertensão diastólica, sendo, com frequência, necessário um julgamento clínico proficiente para estabelecer alvos de PA aceitáveis e escolher a terapia farmacológica ótima.

Os padrões de PA relacionados com a idade nas sociedades industrializadas são complexos (Fig. 43.1): a PA sistólica aumenta de modo linear com a idade, e a PA diastólica aumenta até aproximadamente 50 anos, declinando em seguida. Assim, a pressão arterial média (PAM) aumenta até aproximadamente 50 anos, depois se mantém em um platô, e a pressão do pulso (PP) é constante até os 50 anos e, em seguida, aumenta. Assim, nos adultos a hipertensão sistólica constitui a forma predominante da condição. Contrariamente à crença popular, a hipertensão sistólica não significa apenas uma hipertensão diastólica



▲ **Fig. 43.1** Idade e tendências da pressão arterial. No terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) da população norte-americana, verificou-se que a pressão arterial sistólica (PAS) aumentou com a idade, e a pressão arterial diastólica (PAD) aumentou até aproximadamente 50 anos e, em seguida, declinou. A pressão arterial média (PAM) atingiu um platô em torno dos 50 anos, e a pressão de pulso (PP) continuou aumentando com a idade, particularmente nos anos subsequentes. Os dados apresentados são de homens brancos; as tendências são semelhantes para todas as raças e ambos os sexos. (Adaptada com autorização, de Burt VL *et al.*: Prevalence of hypertension in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305.)

“extinta”. Em lugar disso, pode surgir *de novo* em qualquer idade, precedendo a hipertensão diastólica ou na ausência dela. O envelhecimento não está inexoravelmente associado à hipertensão sistólica: nas sociedades primitivas ou na vida monástica enclausurada, não existe relação entre a idade e a PA.

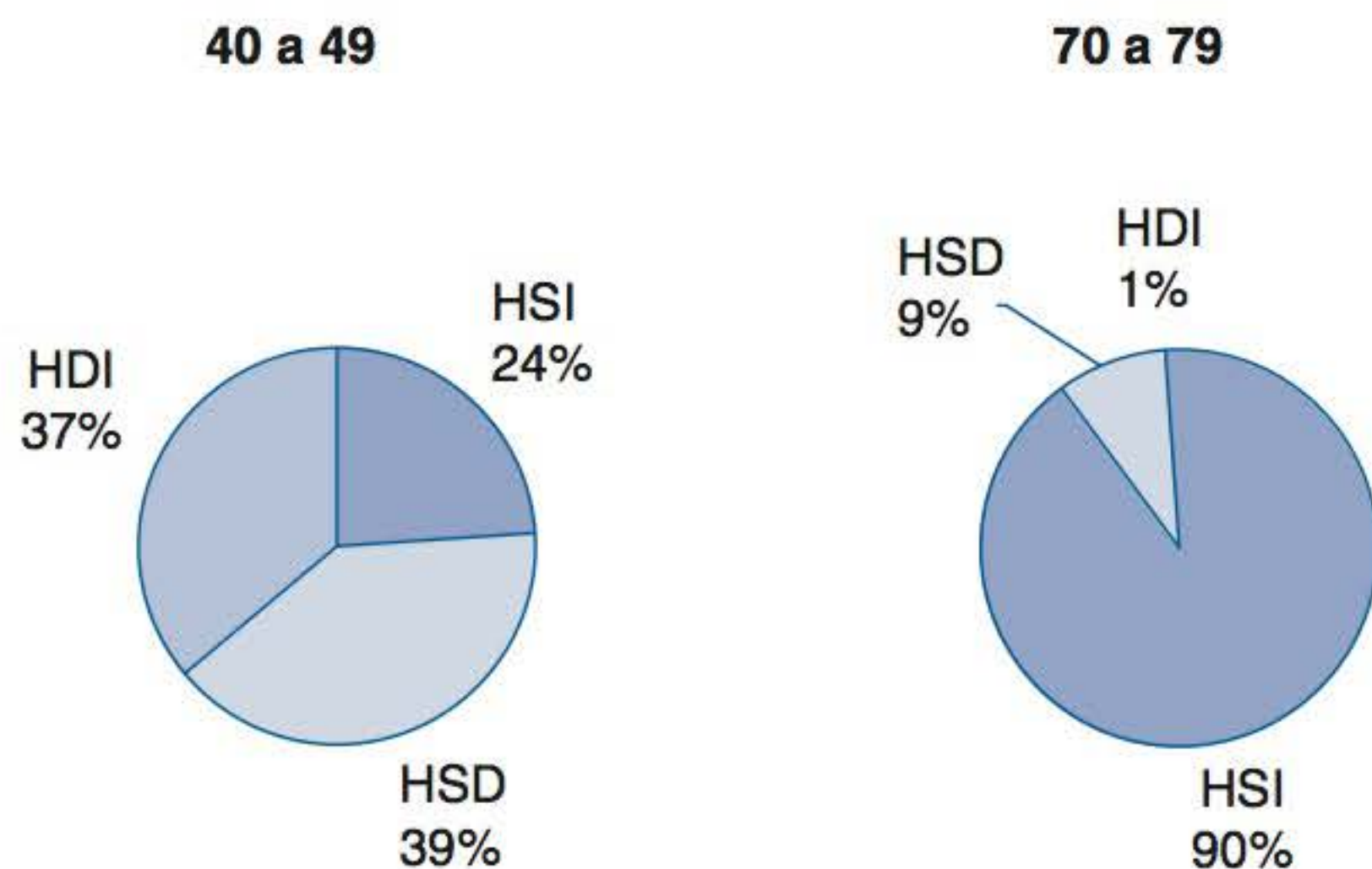
O envelhecimento e a hipertensão aumentam drasticamente o risco de doença cardiovascular (DCV). De modo global, cada aumento de 20 mmHg da PA sistólica (ou de 10 mmHg da PA diastólica) pelo menos duplica o risco de doença cardiovascular ou acidente vascular encefálico ao longo da faixa de 115/75 a 185/115 mmHg. O risco associado à PA sistólica é acentuado, seguindo um modelo log-linear independentemente da idade, e a relação entre a PA diastólica e o risco é mais fraca e mais complexa. O risco de DCV é proporcional à PA diastólica até aproximadamente 50 anos, quando a *diminuição* da PA diastólica e “hipertensão com pressão de pulso alargada” constituem os principais marcadores de maior risco de DCV.

O valor da terapia na hipertensão sistólica isolada foi claramente estabelecido para a terapia baseada em tiazídicos no estudo Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) e para a terapia baseada em antagonistas do cálcio no estudo Systolic Hypertension in Europe (Syst-EUR). Em ambos os estudos, indivíduos de mais de 60 anos com hipertensão sistólica isolada do estágio 2 (valores da PA sistólica pré-tratamento > 160 mmHg com valores da PA diastólica < 90 mmHg) apresentaram uma redução relativa de acidente vascular encefálico em cerca de 33% quando a terapia ativa foi comparada com placebo. As diferenças efetivas da PA sistólica entre o braço ativo e o de controle no SHEP e Syst-EUR foram de cerca de 10 a 12 mmHg. Até o momento, nenhum estudo foi concluído mostrando um benefício em termos dos resultados com o tratamento da hipertensão sistólica do estágio 1 (140 a 159 mmHg), mas recentemente foi constatado que o tratamento da pré-hipertensão (PA sistólica de 120 a 139 mmHg) no decorrer de 2 anos com um bloqueador da angiotensina reduz a incidência subsequente de hipertensão durante pelo menos 2 anos após a interrupção da terapia.

Patogenia

A forma clínica predominante de hipertensão em indivíduos de meia-idade e idosos consiste na hipertensão sistólica isolada (HSI); a hipertensão sistólico-diastólica (HSD) combinada é muito menos comum; e a hipertensão diastólica isolada (HDI) mostra-se cada vez mais rara (Fig. 43.2). Esses subtipos clínicos estão relacionados com as anormalidades hemodinâmicas subjacentes, muito heterogêneas do ponto de vista fisiopatológico. No passado, a patogenia da hipertensão foi excessivamente simplificada como uma síndrome de vasoconstrição arteriolar e hipertrofia da musculatura lisa vascular, levando a alta resistência vascular sistêmica (RVS) com débito cardíaco normal.

Na realidade, a hipertensão é um conjunto de anomalias hemodinâmicas que consiste, em várias proporções, em (1) aumento da impedância nas artérias de grande calibre (gerando hipertensão sistólica e com maior pressão de pulso), (2) diminuição do diâmetro do lúmen das arteríolas distais (produzindo hipertensão arterial diastólica ou média), (3) débito cardíaco inapropriadamente alto e (4) maior reatividade da pressão arterial a estímulos ambientais, mais comumente diagnosticada como “síndrome do



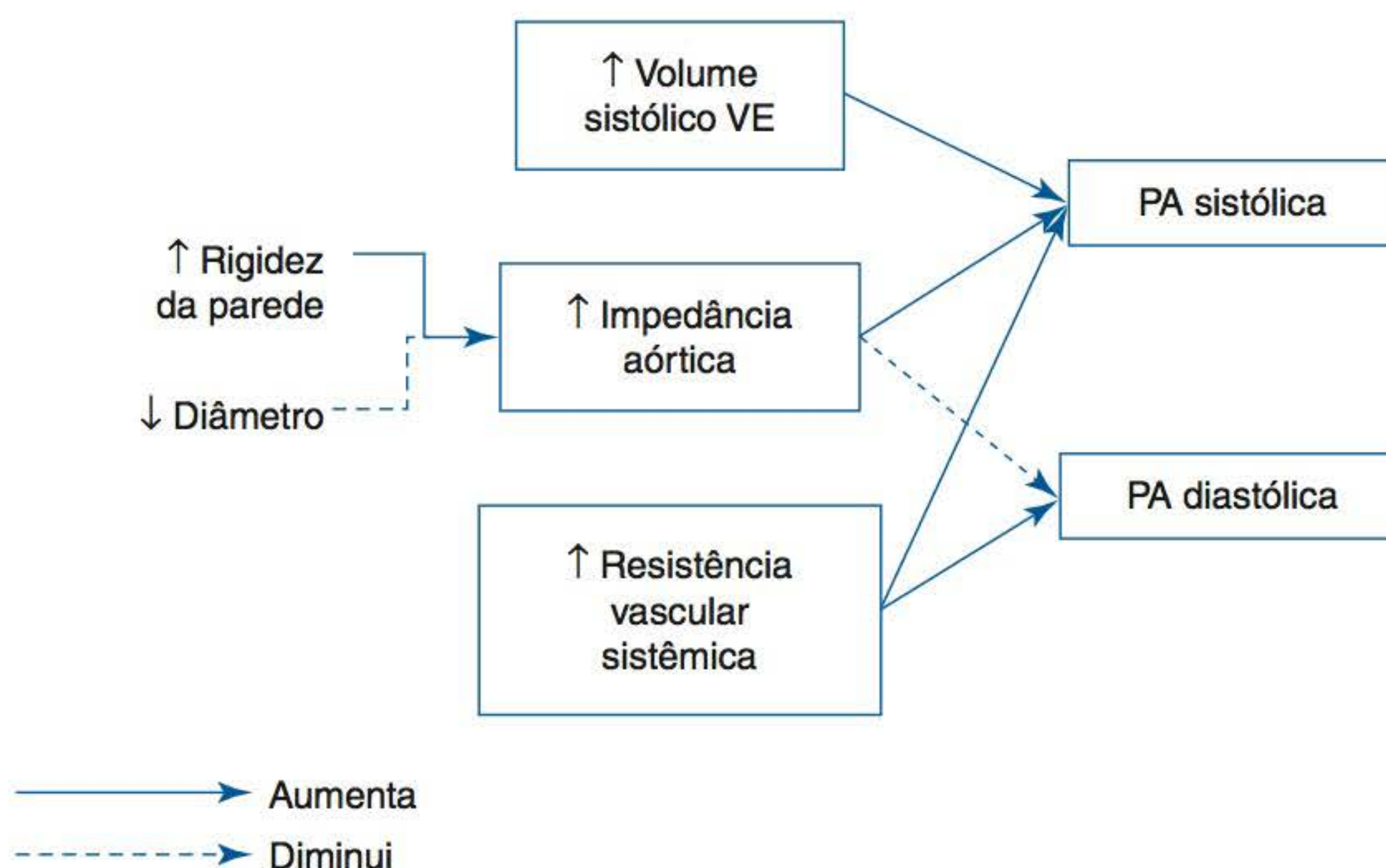
▲ **Fig. 43.2** Idade e prevalência da hipertensão sistólica e da diastólica. A hipertensão sistólica isolada (HSI) é muito mais comum em indivíduos idosos (70 a 79 anos) do que nos indivíduos mais jovens (40 a 49 anos). A hipertensão sistólico-diastólica (HSD) combinada também diminui com a idade. A hipertensão diastólica isolada (HDI) quase desaparece nos indivíduos idosos. (Adaptada, com autorização, de Franklin SS *et al.*: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. Hypertension 2001;37:869.)

avental branco”. Diferentemente da HDI, na qual o sinal característico é maior RVS, a HSI está associada a aumentos significativos na impedância da aorta e, algumas vezes, a aumento do volume sistólico, com aumento apenas mínimo a moderado da RVS (Fig. 43.3). Em alguns casos, particularmente em mulheres e pessoas menores, o aumento da impedância da aorta pode ser

causado por um diâmetro relativamente pequeno da aorta com propriedades elásticas normais da parede aórtica, ao passo que, nos indivíduos idosos, a parede da aorta é mais rígida devido ao espessamento e à redução da relação elastina:colágeno. Em ambos os casos, a maior pressão do pulso resulta do desequilíbrio final entre a pressão e o fluxo durante a sístole máxima. Os aumentos isolados do débito cardíaco são raros; todavia, em muitos casos, o volume sistólico é maior do que o esperado, tendo em vista a PA sistêmica elevada. É importante compreender qual dessas anomalias está presente, visto que cada uma exige diferentes estratégias de tratamento para obter resultados ótimos.

Os aumentos na impedância das artérias de grande e de pequeno calibre possuem habitualmente efeitos opostos sobre a PA diastólica. O aumento da impedância distal (RVS) costuma exacerbar a hipertensão sistólica (Fig. 43.2), visto que a PA diastólica constitui a base de qualquer elevação sistólica associada da PA. Em contrapartida, o aumento da impedância aórtica tende a baixar a PA diastólica, visto que as artérias centrais mais rígidas apresentam redução da função de capacitância e menor retração elástica. Por conseguinte, de cada débito sistólico, ocorre menos armazenamento de sangue na aorta durante a sístole, e há menor disponibilidade de liberação pela retração elástica durante a diástole para sustentar o fluxo e pressão distais.

Os valores da PA sistólica obtidos com manguito no braço não são totalmente representativos dos valores da PA sistólica (ou da pressão de pulso) em outras partes do corpo. A transmissão alterada da PA sistólica do coração para a periferia está causalmente relacionada com alterações da PA observadas com o envelhecimento e na hipertensão. Nos indivíduos jovens, a PA sistólica máxima no braço é quase sempre mais alta do que a medida na raiz aórtica devido ao gradiente de impedância causado pelo adelgaçamento gradual progressivo das artérias periféricas. Contudo, os indivíduos idosos ou hipertensos frequentemente



▲ **Fig. 43.3** Patogenia das elevações da pressão arterial (PA) sistólica e da diastólica. O aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) provoca elevações paralelas da PA sistólica e da diastólica. O aumento do débito sistólico do ventrículo esquerdo (VE) provoca a elevação da PA sistólica. O determinante da pressão de pulso alargada consiste no aumento da impedância aórtica devido ao menor diâmetro da aorta ou a aumento da rigidez efetiva da parede. O aumento da impedância aórtica torna maior a PA sistólica e diminui a PA diastólica simultaneamente, alargando, assim, a pressão de pulso.

apresentam valores do PA sistólica iguais na aorta e artéria braquial devido à dimensão adicionada do reflexo da onda de pulso aumentada. Nesses indivíduos, a maior magnitude da onda de pulso refletida no final da sístole provoca o aumento da pressão sistólica final (onde ocorre a somação das ondas de pressão anterógradas e reflexas). Essa carga acrescida da PA sistólica aumenta a carga cardíaca e promove hipertrofia ventricular esquerda.

► Tratamento

A. Problemas de medida da pressão arterial

Para a maioria dos pacientes idosos, a acurácia dos valores da PA com manguito na artéria braquial não é pior que a dos indivíduos mais jovens. A PA sistólica braquial máxima é principalmente determinada pela interação entre o coração e as artérias de grande calibre no início da sístole (aproximadamente 80 a 90 ms após o início da contração ventricular). As leituras de PA com manguito em torno do braço geralmente não são afetadas pelas ondas refletidas, visto que a principal onda refletida aparece muito mais tarde na sístole (cerca de 140 ms), depois que o fluxo sistólico máximo começa a declinar rapidamente. Foi relatada pseudo-hipertensão (leituras de PA sistólica espuriamente altas devido a artérias periféricas calcificadas com enrijecimento anormal), porém esse fenômeno é muito raro na prática clínica. Com efeito, os indivíduos idosos com hipertensão frequentemente apresentam valores normais ou *aumentados* de complacência das artérias periféricas.

B. Metas pressóricas

Apesar da relação contínua entre risco e PA, as diretrizes atuais mantiveram valores de corte rígidos para a terapia em 140/90 mmHg para os pacientes sem complicações ou 130/80 mmHg para os com diabetes ou doença renal crônica. O valor da redução intensiva da PA para valores substancialmente abaixo de 140/90 mmHg não foi testado, e alguns especialistas ainda questionam se existe uma “curva em J” clinicamente relevante que limita o grau de redução segura da PA; todavia, de modo global, a maioria dos especialistas acredita que “quanto mais baixa, melhor”. Em todos os casos, é necessário discernimento clínico para individualizar a terapia.

Uma regra valiosa para estabelecer uma meta de PA em um indivíduo com pressão de pulso ampla consiste em calcular a pressão arterial média estimada ($PAM = \text{diastólica} + 1/3 \text{ da pressão de pulso}$) e comparar esse valor com um valor limiar teórico de 100 mmHg (equivalente a uma PA de 140/80 ou 130/85 mmHg). Com esse método, se a PA for reduzida de 170/70 ($PAM = 103$) mmHg para 150/70 ($PAM = 97$), o risco de doença cardiovascular poderá ser hipoteticamente reduzido em até 50%. Em alguns casos, pode ser necessário proceder de maneira mais lenta, com o estabelecimento de um nível intermediário do controle da PA durante um período de estabilização inicial com valores da PA sistólica inferiores a 160 mmHg.

C. Terapia não farmacológica

Ainda existem muitas controvérsias sobre a utilidade das medidas higiênicas nos indivíduos idosos, e nenhum estudo clínico

mostrou haver benefícios inequívocos das mudanças no estilo de vida em indivíduos idosos ou na HSI. Entretanto, as diretrizes atuais recomendam que os indivíduos com hipertensão sejam instruídos sobre as modificações no estilo de vida que reduzem a PA. A perda de peso é provavelmente a mais importante, porém a perda de peso sustentada habitualmente não é obtida sem alguma forma de maior atividade física. O abandono do tabagismo, moderação no consumo de álcool, restrição de sal e aumento no consumo dietético de potássio também são recomendados.

D. A escolha dos fármacos

Em geral, qualquer fármaco capaz de baixar satisfatoriamente a PA e que não provoca efeitos colaterais indesejáveis constitui um agente anti-hipertensivo apropriado aos pacientes de qualquer idade. A escolha entre várias classes de fármacos é menos importante para o controle da PA do que para o tratamento das condições concomitantes ou complicações hipertensivas no paciente. Contudo, certas tendências emergiram, sugerindo que cada classe de agentes anti-hipertensivos possui um perfil ligeiramente diferente de resultados benéficos ótimos.

Os fármacos mais consistentemente eficazes e confiáveis para os pacientes idosos são os diuréticos tiazídicos e antagonistas do cálcio, que mostraram produzir redução efetiva da PA, do acidente vascular encefálico e da doença cardiovascular. Todavia, esses mesmos fármacos não parecem proteger contra a doença renal crônica. Os diuréticos tiazídicos mostram-se seguros e eficazes em doses modestas (até 25 mg de hidroclorotiazida ao dia). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores da angiotensina são recomendados como terapia de primeira linha para os indivíduos com diabetes ou doença renal crônica. Esses agentes também produziram resultados benéficos na cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca. Os inibidores da ECA possuem um registro inconsistente no que diz respeito à prevenção do acidente vascular encefálico primário ou do secundário, porém os bloqueadores da angiotensina mostraram proporcionar proteção contra o acidente vascular encefálico. O motivo das diferenças aparentes de resultados entre os inibidores da ECA e os bloqueadores da angiotensina não está bem-esclarecido, porém foi constatado o uso de doses inadequadas de inibidores da ECA nos estudos clínicos conduzidos com esses agentes. Os anti-hipertensivos de menor interesse são os betabloqueadores, menos eficazes do que as outras classes principais de fármacos na redução da PA sistólica central e da periférica, proteção dos rins ou prevenção de acidentes vasculares encefálicos e doença cardiovascular. Por esses motivos, os betabloqueadores não constituem uma escolha ideal, a não ser que se verifique a presença de cardiopatia isquêmica franca ou insuficiência cardíaca.

Por fim, a terapia farmacológica combinada é quase inevitável, visto que a maioria dos indivíduos em qualquer idade necessita de mais de um medicamento para obter uma redução significativa da PA e mantê-la. Os esquemas de dois fármacos mais efetivos combinam um diurético tiazídico ou antagonista do cálcio com um inibidor da ECA ou bloqueador da angiotensina. Para o indivíduo idoso, os esquemas triplices ideais frequentemente combinam um diurético tiazídico, um antagonista do cálcio e um inibidor da ECA ou bloqueador da angiotensina.

E. Barreiras ou controle da pressão arterial no indivíduo idoso

Em geral, os indivíduos idosos são mais receptivos ao tratamento do que os pacientes mais jovens. Entretanto, existem várias barreiras biológicas específicas da idade à terapia efetiva.

1. Rigidez das artérias centrais — com a exceção dos betabloqueadores, os agentes anti-hipertensivos-padrões (tiazídicos, antagonistas do cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores da angiotensina) atuam direta ou indiretamente, causando relaxamento arteriolar (e, em menor grau, venoso). Infelizmente, os agentes disponíveis no momento atual têm relativamente pouca capacidade de reverter o enrijecimento aórtico que provoca hipertensão sistólica isolada. Por esse motivo, as metas ideais de PA nem sempre conseguem ser alcançadas nos indivíduos idosos com hipertensão sistólica prolongada e pressão de pulso muito larga. Como o valor da PA diastólica é relativamente fixo na maioria dos indivíduos com pressão de pulso ampla, os efeitos dos agentes anti-hipertensivos (à exceção dos betabloqueadores) são observados principalmente na forma de redução da PA sistólica; na maioria dos pacientes, a PA sistólica pode ser reduzida para níveis inferiores a 160 mmHg. Mas, mesmo quando as metas ideais não são alcançadas nesses pacientes, podem ser obtidos benefícios substanciais devido à associação log-linear entre risco e PA sistólica.

2. Hipotensão ortostática — muitos indivíduos idosos apresentam comprometimento dos reflexos de adaptação postural, podendo, por isso, exibir diminuições ortostáticas clinicamente significativas da pressão arterial (> 20 mmHg para a sistólica ou 10 mmHg para a diastólica). O risco de doença cardiovascular aumenta em mais de 64% nesses indivíduos em comparação com controles da mesma idade. Por conseguinte, seria desejável tratar esses pacientes de modo agressivo. Infelizmente, a presença de hipotensão ortostática limita habitualmente a terapia agressiva em tais indivíduos devido ao aparecimento de sintomas, como tontura e fraqueza, juntamente com maior risco de quedas. Embora não haja estudo formal sobre essas classes de fármacos em indivíduos com hipotensão ortostática, é prudente evitar os medicamentos passíveis de afetar a adaptação postural, como dilatadores venosos potentes — alfabloqueadores, alfabetabloqueadores, nitratos orgânicos e inibidores da fosfodiesterase. É também prudente evitar o uso de diuréticos de alça e altas doses de diuréticos tiazídicos, que exacerbam a hipotensão ortostática ao reduzir o retorno venoso e enchimento cardíaco.

3. Maior variabilidade da pressão arterial — devido ao baixo fluxo sanguíneo durante a diástole em indivíduos com pressão de pulso alargada, a PA diastólica mostra-se relativamente fixa. Por conseguinte, a ampla faixa de variabilidade da PA observada nesse grupo ocorre principalmente na PA sistólica, que responde a níveis de estresse fisiológico ambientais. Independentemente do estímulo para aumentar o volume sistólico cardíaco (p. ex., exercício aeróbico) ou constrição arteriolar (p. ex., exercício isotônico), a PA sistólica responde. Além disso, os indivíduos idosos com rigidez das artérias carótidas apresentam redução da sensibilidade dos barorreflexos, não conseguindo, por isso, manter um controle uniforme da descarga nervosa simpática. O resultado observado consiste, com frequência, em um acentuado aumento na variabilidade da PA sistólica, que costuma ocorrer

na forma de maiores diferenças da PA medida na residência e no consultório (como a hipertensão do avental branco). A terapia nesses indivíduos é frequentemente difícil e confusa, visto que a monitoração residencial da PA pode revelar leituras normais, e os valores obtidos no consultório podem ser muito altos. Nesses pacientes, é importante assinalar que os agentes anti-hipertensivos-padrões exercem efeitos mínimos em tais alterações agudas da PA induzidas por estresse. Por conseguinte, as tentativas de tratar as altas pressões de “consultório” podem produzir episódios de hipotensão sintomática em casa. Na maioria das circunstâncias, o médico deve avaliar cuidadosamente se existe lesão de órgãos-alvo (LOA) (particularmente hipertrofia ventricular esquerda ou sinais de doença renal crônica). Nos pacientes sem LOA significativa, a terapia pode ser menos agressiva. Nos pacientes com LOA, todas as tentativas devem ser feitas para baixar a PA com agentes apropriados ao indivíduo.

Franklin SS *et al.*: Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;111:1121.

Izzo JL Jr: Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:341.

Julius S *et al.*: Trial of Preventing Hypertension Study I. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685.

McEniery CM *et al.*: Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005;46:221.

Williams B *et al.*: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213.

Zhang H *et al.*: Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006;48:187.

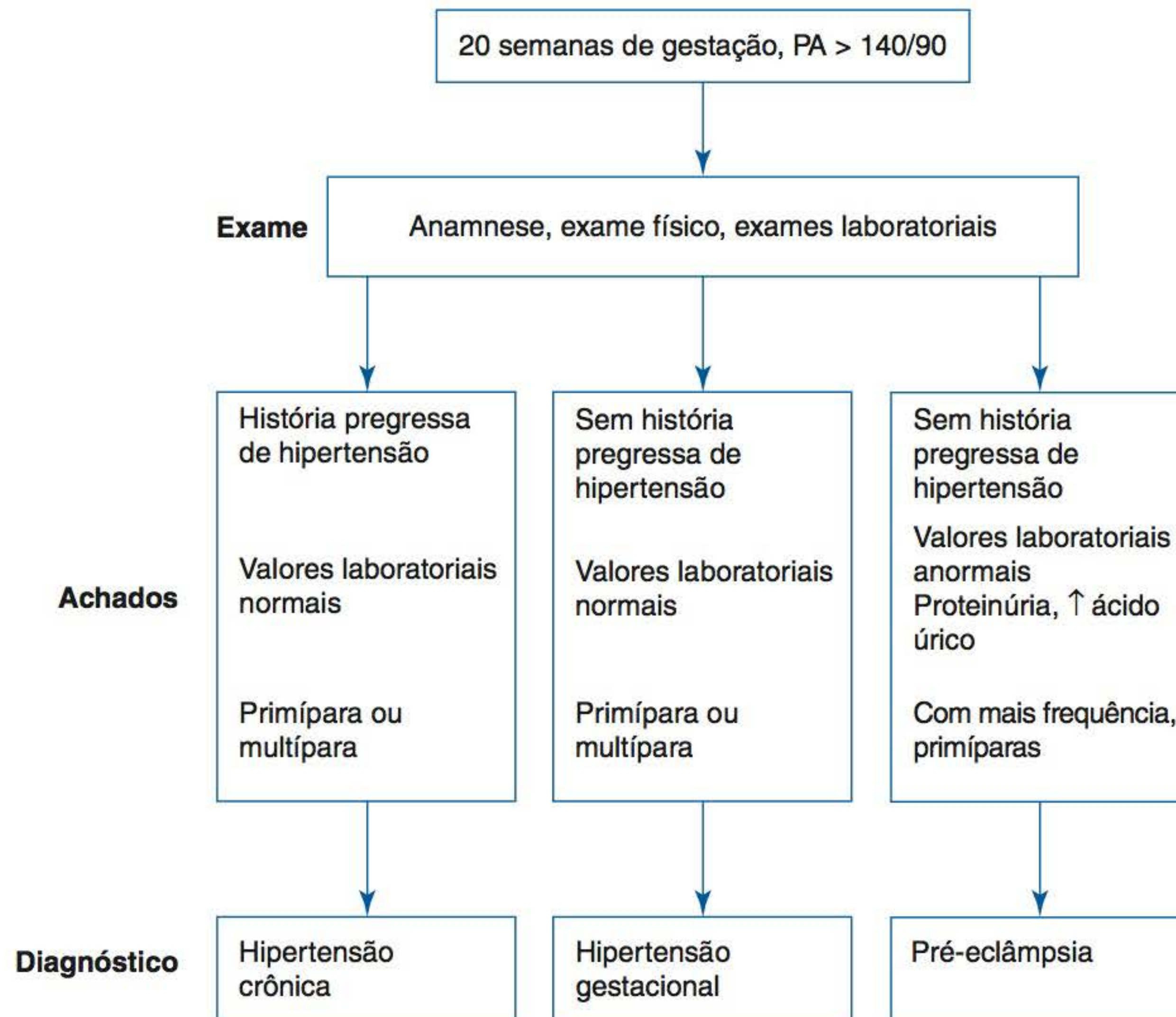
HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

Tiina Podymow, MD, e Phyllis August, MD, MPH

► Considerações gerais

A hipertensão é o distúrbio clínico mais comum da gravidez que, segundo relatos, complica 6 a 10% das gestações. Dos 4 milhões de mulheres que dão à luz a cada ano, nos EUA, estima-se que 240.000 sejam afetadas pela hipertensão. A hipertensão e pré-eclâmpsia podem causar graves problemas maternos e fetais e, nos EUA, são responsáveis por cerca de 15% das mortes maternas. No mundo inteiro, a pré-eclâmpsia causa anualmente pelo menos 63.000 mortes maternas.

Ocorrem quatro distúrbios hipertensivos principais durante a gravidez: (1) hipertensão crônica; (2) pré-eclâmpsia, que consiste em hipertensão induzida pela gravidez associada à proteinúria; (3) pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica; (4) hipertensão gestacional. Os quatro tipos podem levar a complicações maternas e perinatais, embora a pré-eclâmpsia com hipertensão grave esteja associada maiores riscos maternos e fetais. O diagnóstico depende essencialmente da idade gestacional, quando surge a hipertensão, e da presença ou ausência de proteinúria (Fig. 43.4).



▲ **Fig. 43.4** Algoritmo para a avaliação diagnóstica de mulheres grávidas com hipertensão. PA, pressão arterial.

A. Hipertensão crônica

Refere-se à pressão arterial (PA) superior a 140/90 mmHg que antecede a gravidez ou surge antes da 20ª semana de gestação. Não está associada à proteinúria e complica cerca de 3% das gestações.

B. Pré-eclâmpsia-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, uma síndrome específica da gravidez que se desenvolve na segunda metade da gestação (depois de 20 semanas) em 5 a 6% das mulheres grávidas, caracteriza-se por elevação da PA (> 140/90 mmHg) e proteinúria de início recente (> 0,3 g/dia) em mulher que apresentava PA normal antes de 20 semanas de gestação. A eclâmpsia refere-se à ocorrência de convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas e que complicam cerca de 3% das mulheres com pré-eclâmpsia.

Em 1 em cada 1.000 gestações, ocorre uma variante grave da pré-eclâmpsia, caracterizada por hemólise, níveis elevados de enzimas hepáticas e baixas contagens de plaquetas (síndrome HELLP).

C. Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica

As mulheres com hipertensão crônica correm maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta, que complica 25% das gestações em mulheres com hipertensão crônica (*versus* 5% das

gestações não hipertensivas). O diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta é estabelecido quando surge proteinúria pela primeira vez depois de 20 semanas de gestação em associação a um aumento (ainda maior) da PA. Nas mulheres com hipertensão e proteinúria antes de 20 semanas de gestação (p. ex., pacientes com nefropatia diabética e proteinúria), a pré-eclâmpsia sobreposta é diagnosticada (1) quando ocorre um súbito aumento da proteinúria ou PA na segunda metade da gravidez, em mulher cuja hipertensão estava anteriormente bem controlada, ou (2) como parte da síndrome HELLP, quando há início recente de trombocitopenia com hemólise e níveis elevados de alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase.

D. Hipertensão gestacional

Observada em 6% das gestações, desenvolve-se na segunda metade da gravidez e não está associada a características da pré-eclâmpsia (p. ex., proteinúria). Por fim, algumas mulheres podem desenvolver sinais de pré-eclâmpsia, de modo que o diagnóstico final só pode ser estabelecido no período pós-parto.

► Achados clínicos

A. Riscos maternos

As mulheres com hipertensão crônica durante a gravidez podem desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta; as taxas de

morbidade e mortalidade (tanto maternas quanto fetais) são maiores nessas mulheres do que nas com outras formas de hipertensão durante a gravidez. Verifica-se um aumento de 3 vezes do risco de descolamento prematuro da placenta em mulheres com hipertensão crônica. Outros riscos consistem em hipertensão acelerada e catástrofe vascular encefálica; com a pré-eclâmpsia sobreposta, os riscos são ainda mais graves para a hipertensão acelerada e hemorragia intracerebral fatal, responsáveis por 15% das mortes maternas.

As mulheres com hipertensão secundária devido a doença renal ou doença vascular do colágeno podem sofrer deterioração irreversível da função renal ou morbidade de múltiplos sistemas de órgãos independentemente do desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta. Na presença de azotemia significativa (creatinina $> 1,9$ mg/dL, $168 \mu\text{mol/L}$), os desfechos maternos e fetais são sombrios, com agravamento da azotemia, proteinúria e hipertensão na mãe e restrição de crescimento do feto. Por fim, as gestações em mulheres com hipertensão crônica não complicada são habitualmente bem-sucedidas, porém essas mulheres tendem mais a ter parto por cesariana e serem hospitalizadas devido à PA elevada.

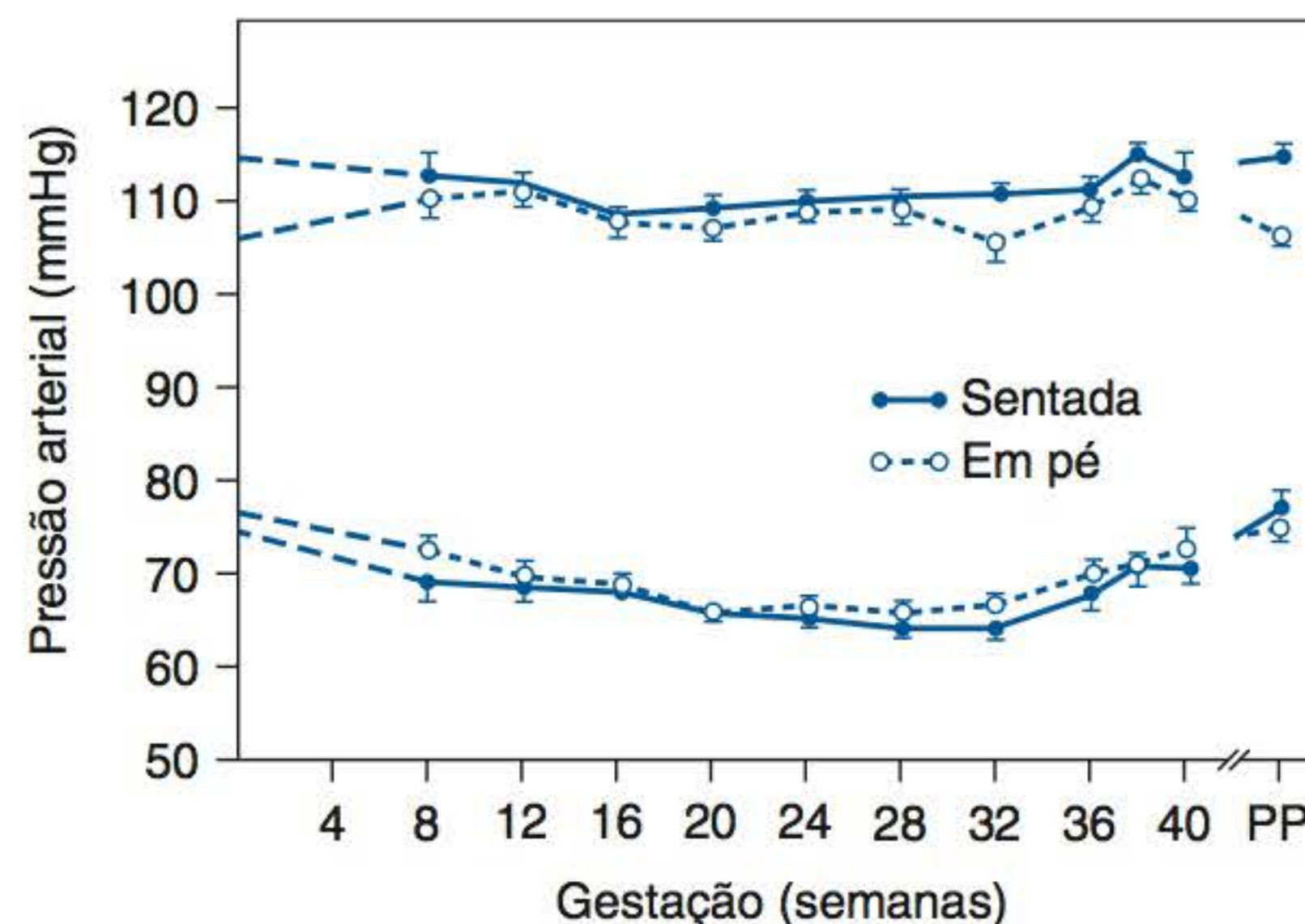
B. Riscos fetais

A mortalidade perinatal é maior em gestações de mulheres com hipertensão crônica do que nas normotensas, e a pré-eclâmpsia sobreposta está associada a risco ainda maior. A hipertensão crônica materna constitui um fator de risco para o retardo de crescimento intrauterino (RCIU, definido por um peso ao nascer $< 10^{\circ}$ percentil), observado em 5 a 13% dos casos, e que, na presença de pré-eclâmpsia sobreposta, é observado em 35% dos casos, ocorrendo parto que resulta em prematuridade em até 54% dos casos; a mortalidade fetal constitui o resultado em menor que 1%. Por conseguinte, a hipertensão crônica está associada a maior risco de morte perinatal, RCIU e parto prematuro, cuja incidência aumenta consideravelmente na pré-eclâmpsia sobreposta.

► Diagnóstico diferencial

A prevalência da hipertensão em mulheres na pré-menopausa aproxima-se de 25% e aumenta com a idade. Cerca de 2 a 5% das gestações são complicadas por hipertensão crônica. A hipertensão preexistente pode ser mais comum, particularmente em regiões urbanas industrializadas, onde as mulheres frequentemente adiam a gravidez para anos mais tarde.

Se a hipertensão foi claramente documentada antes da concepção, o diagnóstico de hipertensão crônica é evidente e direto (Fig. 43.4). A hipertensão crônica também é o diagnóstico mais provável quando ocorre hipertensão (porém sem proteinúria) antes de 20 semanas de gestação. Nas pacientes normotensas, a PA cai no início da gravidez. A pressão sistólica modifica-se pouco, e a pressão diastólica cai em cerca de 10 mmHg em 13 a 20 semanas, observando-se um valor mínimo com 24 semanas; em seguida, aumenta novamente para níveis de pré-gravidez no terceiro trimestre (semanas 28 a 40) (Fig. 43.5). Essa queda fisiológica pode ser ainda mais exagerada em mulheres com hipertensão crônica, e surge dificuldade no estabelecimento do

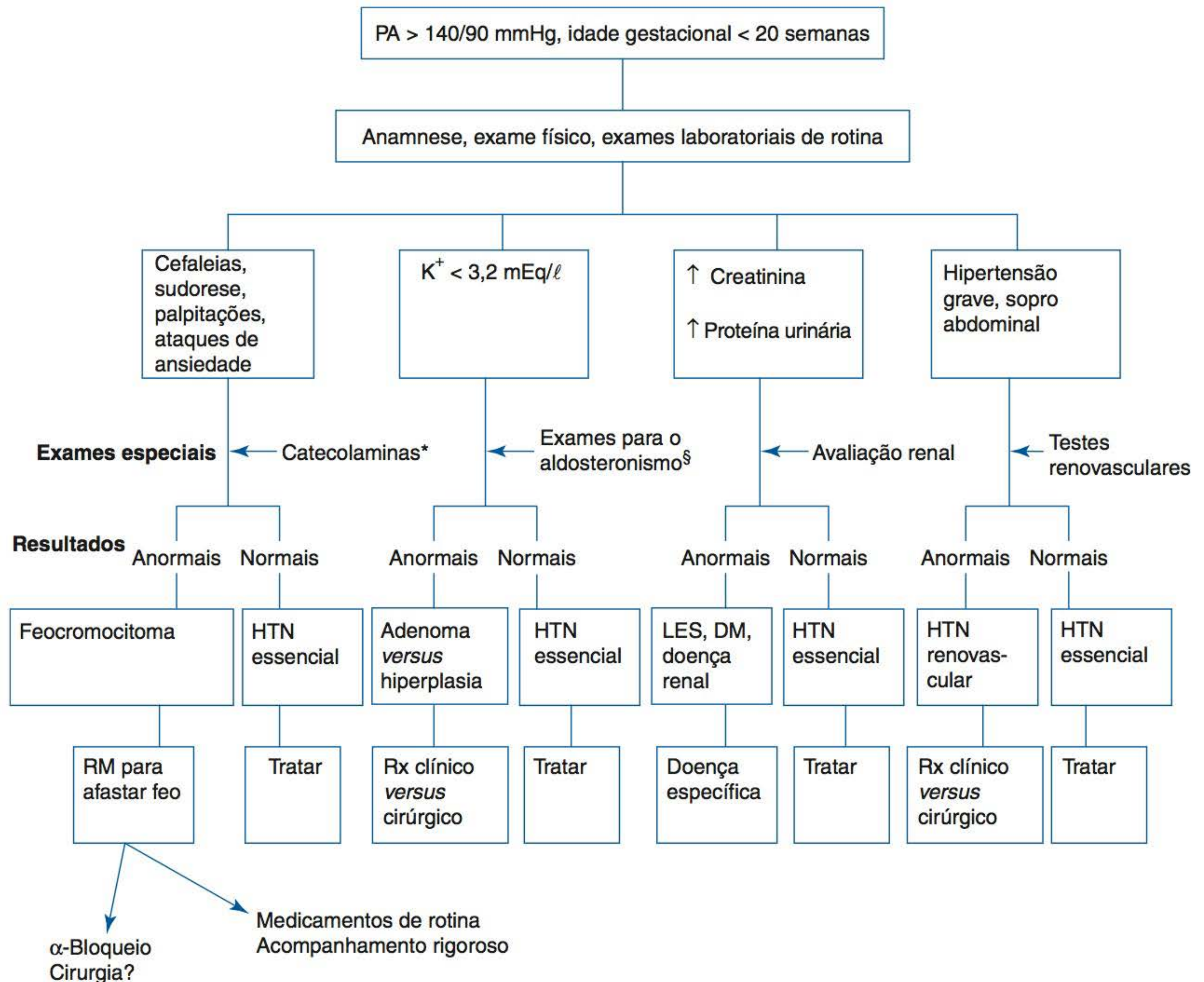


▲ **Fig. 43.5** Pressão arterial durante a gestação normal. A diminuição da pressão arterial é aparente no final do primeiro trimestre de gravidez e, com frequência, aproxima-se de níveis de pré-gravidez a termo.

diagnóstico quando mulheres grávidas com hipertensão crônica não diagnosticada são examinadas pela primeira vez no segundo trimestre, no momento da diminuição fisiológica da PA. Nesta circunstância, as mulheres podem apresentar-se normotensas (quando se trata, na realidade, da diminuição fisiológica da PA); posteriormente, são diagnosticadas, de modo incorreto, com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, quando a PA aumenta para os níveis de pré-gestação no terceiro trimestre. Nesses casos, o diagnóstico de pré-eclâmpsia é excluído pela ausência de proteinúria (considera-se anormal a presença de mais do que “traços” na tira reagente) e de outras anormalidades laboratoriais de pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP, como nível de ácido úrico superior a $5,5$ mg/dL ($325 \mu\text{mol/L}$), provas de função hepática elevadas e menor contagem de plaquetas.

A hipertensão do avental branco (elevação da PA no consultório médico com PA normal fora do ambiente médico) pode ser observada em até 29% das mulheres sem hipertensão preexistente. A monitoração não invasiva da pressão arterial durante 24 h pode diferenciar entre a hipertensão do avental branco e a hipertensão verdadeira na paciente grávida. A hipertensão do avental branco não parece predispor as pacientes à pré-eclâmpsia.

As mulheres que apresentam hipertensão antes de 20 semanas de gestação tendem a ter hipertensão crônica. As mulheres jovens podem apresentar hipertensão secundária (p. ex., doença renal, hipertensão renovascular, aldosteronismo primário, síndrome de Cushing, feocromocitoma). Quando há suspeita de hipertensão secundária, pode ser apropriado realizar uma avaliação não invasiva (Fig. 43.6). Por exemplo, se a proteinúria for documentada no início da gravidez, será indicada uma avaliação não invasiva para doença renal, a qual pode consistir em excreção de proteína na urina de 24 h, depuração da creatinina, ultrassonografia (US) renal e testes sorológicos para excluir o lúpus eritematoso sistêmico na presença de sintomas sugestivos. Outra forma de hipertensão secundária que deve ser considerada é o feocromocitoma, o qual, apesar de raro, está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade durante a gravidez. Essa entidade deve ser considerada em mulheres com hipertensão grave,



▲ **Fig. 43.6** Algoritmo para o diagnóstico e tratamento da hipertensão secundária na gravidez. *Soro e urina. §Renina, aldosterona urinária e potássio urinário; difícil de interpretar na gravidez. Avaliação renal: avaliação sorológica, urina de 24 h e US renal. Testes renovasculares: renina (normalmente elevada na gravidez), US Doppler das artérias renais e RM. PA, pressão arterial; DM, diabetes melito; HTN, hipertensão; Rx, tratamento; feo, feocromocitoma; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

particularmente quando associada a sintomas, como cefaleia, palpitações, palidez e sudorese. Hipopotassemia significativa (potássio < 3,2 mEq/l) pode constituir um sinal de aldosteronismo primário.

Em mulheres com hipertensão no início da gravidez, devem-se realizar exames laboratoriais basais, como nível de ácido úrico, contagem de plaquetas, provas de função hepática, ureia, creatinina e exame de urina de 24 h para proteína, devido à sua utilidade na determinação do significado clínico das elevações posteriores da PA acompanhadas de resultados anormais dos exames laboratoriais.

A distinção entre hipertensão crônica (observada pela primeira vez durante a gravidez) e hipertensão gestacional só é possível depois do parto. Em alguns casos, as mulheres com hipertensão não documentada antes da gravidez apresentam PA

normal durante toda a gestação, retornando para níveis hipertensivos pré-gestacionais somente no período pós-parto; o que explica os casos misteriosos de hipertensão pós-parto isolada.

► Tratamento

A. Pré-concepção

O tratamento da mulher grávida com hipertensão crônica deve começar antes da concepção para estabelecer o diagnóstico e excluir as formas de hipertensão secundária, como doença renal e hipertensão renovascular (Fig. 43.7). As pacientes que tiveram hipertensão por mais de 5 anos, as mulheres de idade mais avançada e aquelas com doenças crônicas, como diabetes, devem ser avaliadas quanto à lesão de órgãos-alvo, como

Pré-concepção		
Triagem para a hipertensão secundária (feo, hipertensão renovascular) Aconselhamento: maior risco de pré-eclâmpsia (25%) Modificações no estilo de vida: aumento do repouso, diminuição do exercício Ajustar os medicamentos: suspender os inibidores da ECA		
Primeiro trimestre		
PA diastólica (mmHg)		
<90	90 a 100	≥100
Considerar uma cuidadosa diminuição na medicação da PA	Ajustar os medicamentos: interromper os inibidores da ECA e antagonistas do receptor de angiotensina II e betabloqueadores Diminuir a dose de diurético	Aumentar a medicação
Avaliação basal para a hipertensão secundária, se houver suspeita clínica		
Segundo trimestre		
Tratamento não farmacológico <input type="checkbox"/> Monitoração residencial da PA <input type="checkbox"/> Repouso adequado		
PA diastólica (mmHg)		
<90	90 a 100	≥100
Considerar uma cuidadosa diminuição na medicação da PA	Continuar o tratamento	Indica hipertensão significativa: considerar a interrupção do trabalho; rigorosa vigilância para a pré-eclâmpsia
Terceiro trimestre		
Maior vigilância para a pré-eclâmpsia Verificar a PA a cada 2 semanas		

▲ **Fig. 43.7** Algoritmo para o tratamento da hipertensão crônica. feo, feocromocitoma; ECA, enzima conversora de angiotensina; PA, pressão arterial.

hipertrofia ventricular esquerda, alterações fundoscópicas, azotemia e doença cardíaca. Idealmente, os medicamentos devem ser ajustados antes da gravidez, podendo os medicamentos com efeitos deletérios sobre o feto ser reavaliados, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA). O período pré-concepção também é o momento de discutir os riscos impostos pela gravidez, devendo as mulheres serem informadas sobre a probabilidade de um resultado favorável se tiverem hipertensão crônica, porém sendo notificadas sobre os riscos de pré-eclâmpsia sobreposta e complicações fetais. A educação da paciente sobre esses problemas ajuda a aumentar a adesão ao tratamento, podendo melhorar o desfecho, e as consultas frequentes irão aumentar a probabilidade de detecção de pré-eclâmpsia bem como outras complicações antes que se tornem potencialmente fatais.

B. Pós-concepção

1. Tratamento não farmacológico — o tratamento da hipertensão na paciente grávida afasta-se das diretrizes para o das mulheres hipertensas não grávidas. As pacientes não devem ser aconselhadas a praticar exercício vigoroso devido ao fato de as mulheres com hipertensão crônica correrem risco de pré-eclâmpsia, condição caracterizada por menor fluxo sanguíneo uteroplacentário, que pode ser ainda mais agravado pelo exercício vigoroso. É importante assinalar que, em um estudo, as mulheres que trabalhavam fora de casa tiveram uma pressão arterial mais alta e maior risco de pré-eclâmpsia. A redução das horas de trabalho e um maior período de repouso podem, teoricamente, aumentar o fluxo sanguíneo placentário bem como diminuir a PA.

A perda excessiva de peso durante a gravidez não é aconselhável mesmo nas mulheres obesas. A restrição de sal constitui um importante componente do tratamento de muitas mulheres hipertensas não grávidas, porém um aporte extremamente baixo de sódio (< 2 g de sódio) não é aconselhável durante a gravidez. Não foi constatado que a suplementação de cálcio acima da cota dietética recomendada reduza a incidência de pré-eclâmpsia sobreposta; todavia, nos países em desenvolvimento, a suplementação de cálcio pode evitar a pré-eclâmpsia em mulheres com baixo aporte nutricional.

2. Tratamento farmacológico — em mulheres não grávidas, o controle da PA diminui a incidência a longo prazo de doença cardiovascular e mortalidade. Entretanto, durante os 9 meses de gestação, a hipertensão leve a moderada sem tratamento não tende a produzir resultados maternos adversos. Uma importante questão para as mulheres com hipertensão crônica é a prevenção da pré-eclâmpsia; todavia, existem poucas evidências de que o tratamento da hipertensão leve a moderada durante a gravidez reduza a incidência de pré-eclâmpsia sobreposta.

O nível apropriado de PA em mulher grávida com hipertensão está mais baseado no consenso do que na evidência. As diretrizes internacionais variam sobre os limiares para iniciar o tratamento bem como sobre as metas da PA. As recomendações aqui estão de acordo com as dos National High Blood Pressure Education Programs' (NHBEP) Working Group Report on High Blood Pressure durante a gravidez. Quando a PA materna alcança níveis 150/90 a 95 mmHg ou mais, o tratamento deve ser instituído para evitar a lesão vascular hipertensiva, com PA-alvo geralmente de 140/90 mmHg.

Como a PA cai normalmente nos primeiros dois trimestres de gravidez, inclusive nas mulheres com hipertensão crônica, os médicos podem considerar a interrupção dos agentes anti-hipertensivos e monitoração da paciente. Em seguida, a terapia pode ser iniciada com PA de 150/90 mmHg ou mais em mulheres grávidas saudáveis sob os demais aspectos, tendo hipertensão leve a moderada, independentemente do tipo. Dispõe-se de ampla variedade de medicamentos razoáveis (Quadro 43.4). A classificação dos fármacos durante a gravidez pelo Food and Drug Administration designa a maioria dos medicamentos anti-hipertensivos como fármacos da categoria C, indicando que o medicamento só deverá ser administrado se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. Essa categoria não pode ser interpretada como isenta de risco, sendo tão ampla que não se mostra clinicamente útil. A seguir, é feita uma revisão das evidências mais recentes, avaliando os riscos e benefícios dos medicamentos úteis no tratamento da hipertensão durante a gravidez. Esses medicamentos possuem a mais longa história de uso seguro na gravidez; entretanto, são raramente empregados na população de mulheres não grávidas devido aos efeitos colaterais ou inconveniência da dosagem.

3. Agonistas adrenérgicos centrais

A. METILDOPA — continua sendo o fármaco de primeira escolha para o tratamento da hipertensão na gravidez; não mostrou ser teratogênico depois de uma história de uso de 40 anos. Nas pacientes tratadas, foi constatada a sua utilidade por diminuir a

ocorrência de hipertensão grave e internações hospitalares em comparação com as pacientes não tratadas. O peso ao nascer e o desenvolvimento no primeiro ano de vida, bem como o desenvolvimento até os 7 anos foram semelhantes em crianças expostas à metildopa em comparação com as crianças do grupo placebo. A metildopa é metabolizada em alfametilnorepinefrina, substituindo esta para diminuir o tônus simpático centralmente. Os efeitos adversos decorrem de sua ação no tronco encefálico, consistindo em diminuição do estado de alerta mental, comprometimento do sono e menor salivação, resultando em xerostomia. Pode causar elevação das enzimas hepáticas em 5% das pacientes, e raramente foram relatadas hepatite ou necrose hepática. Seu uso é associado a resultado positivo do teste de Coombs sem (exceto raramente) anemia hemolítica bem como a um anticorpo antinuclear (FAN) positivo.

B. CLONIDINA — a clonidina é outro agonista α_2 -adrenérgico comparável à metildopa, embora não seja preferida à metildopa devido à comprovada segurança desta última. Existe um maior potencial de hipertensão de rebote quando a clonidina é interrompida de maneira abrupta, sendo o seu uso reservado às pessoas que não podem tolerar os outros medicamentos.

C. BLOQUEADORES DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS — os bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos foram extensamente estudados na gravidez, não tem sido nenhum associado à teratogenicidade. Os agentes não são distinguíveis um do outro, à exceção do atenolol, associado à diminuição do peso do feto em comparação com um grupo placebo. Os bloqueios β oral e parenteral são associados à bradicardia neonatal, não clinicamente significativa na maioria dos casos.

Foi observada melhora dos desfechos maternos com o uso dos betabloqueadores, que controlam a PA materna e diminuem tanto a incidência de hipertensão grave quanto a taxa de internação antes do parto. Foram comparados com a metildopa, mostrando-se equivalentes em 15 estudos clínicos. Os efeitos adversos em consequência do bloqueio β são fadiga, letargia, intolerância ao exercício, distúrbio do sono e broncoconstrição em pacientes com asma.

O labetalol, um betabloqueador não seletivo com capacidade de bloqueio dos receptores α_1 vasculares, ganhou ampla aceitação para uso durante a gravidez. Quando administrado por via oral a pacientes com hipertensão crônica, mostra-se tão seguro e efetivo quanto a metildopa. A via parenteral é utilizada para tratar a hipertensão grave, e, quando comparado com a hidralazina, é associado a menor incidência de hipotensão materna e outros efeitos colaterais.

D. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO — são utilizados no tratamento da hipertensão crônica, pré-eclâmpsia leve e urgência hipertensiva na pré-eclâmpsia. O nifedipino e verapamil, administrados por via oral, não parecem produzir qualquer risco teratogênico para os fetos expostos durante o primeiro trimestre. Os efeitos colaterais maternos dos bloqueadores dos canais de cálcio consistem em palpitações, edema periférico, cefaleias e rubor facial. As pesquisas concentraram-se, em sua maioria, no uso do nifedipino, embora também existam relatos sobre o nifedipino, isradipino, felodipino e verapamil; o anlodipino ainda não foi estudado na gravidez.

Quadro 43.4 Fármacos para a hipertensão crônica na gravidez^{1, 2}

Fármaco (risco segundo o FDA) ³	Dose	Problemas e comentários
Agente preferido Metildopa (B)	0,5 a 3 g/dia em duas ou três doses	Fármaco de escolha de acordo com o grupo de trabalho dos NHBEP; a segurança depois do primeiro trimestre está bem documentada, como um acompanhamento de crianças até os 7 anos
Agentes de segunda linha⁴ Labetalol (C)	200 a 1.200 mg/dia em duas ou três doses fracionadas	Pode estar associado a retardo do crescimento fetal e bradicardia neonatal
Nifedipino (C)	30 a 90 mg/dia de uma preparação de liberação lenta	Pode inibir o trabalho de parto e apresentar uma interação sinérgica com o sulfato de magnésio
Hidralazina (C)	50 a 300 mg/dia em duas a quatro doses fracionadas	Poucos estudos clínicos controlados; longa experiência com poucos eventos adversos documentados; útil somente em combinação com agentes simpaticolíticos; pode causar trombocitopenia neonatal
Bloqueadores do receptor β (C)	Dependem do agente	Podem causar bradicardia fetal e diminuir o fluxo sanguíneo uteroplacentário, que pode ser menor no caso dos agentes com atividade agonista parcial; podem comprometer a resposta fetal ao estresse hipóxico; risco de retardo do crescimento quando iniciado no primeiro ou segundo trimestres (atenolol)
Hidroclorotiazida (C)	25 mg/dia	Os estudos controlados foram realizados, em sua maioria, em mulheres grávidas normotensas, e não em pacientes hipertensas; pode causar depleção de volume e distúrbios eletrolíticos; pode ser útil em combinação com a metildopa e vasodilatadores para diminuir a retenção hídrica compensatória
Contraindicados Inibidores da ECA e antagonista dos receptores AT1 (D ⁵)	—	Leva à perda fetal em animais; o uso nos seres humanos no segundo e terceiro trimestres está associado à fetopatia, oligodrâmnio, retardo do crescimento e insuficiência renal neonatal com anúria, que pode ser fatal

¹Nenhum agente anti-hipertensivo mostrou ser seguro para uso no primeiro trimestre.

²A terapia farmacológica é indicada para a hipertensão crônica não complicada quando a PA diastólica é superior a 100 mmHg (Korotkoff V). O tratamento em níveis mais baixos pode ser indicado aos pacientes com diabetes melito, doença renal ou lesão de órgãos-alvo.

³Classificação do FDA (EUA).

⁴Alguns agentes são omitidos (p. ex., clonidina, alfabloqueadores) devido aos dados limitados sobre o seu uso para a hipertensão crônica na gravidez.

⁵Os autores classificariam esses fármacos na categoria X durante o segundo e terceiro trimestres.

FDA, Food and Drug Administration; NHBEP, National High Blood Pressure Education Programs; ECA, enzima conversora de angiotensina.

Uma preocupação com o uso dos antagonistas do cálcio para controlar a PA na pré-eclâmpsia é a utilização concomitante do sulfato de magnésio para evitar as convulsões; foi relatado que as interações medicamentosas com o nifedipino e sulfato de magnésio causam bloqueio neuromuscular, depressão miocárdica ou colapso circulatório — embora, na prática, esses medicamentos sejam comumente utilizados juntos, e o risco real pareça baixo.

E. DIURÉTICOS — embora os diuréticos sejam amplamente utilizados no tratamento das pacientes hipertensas não grávidas, os obstetras relutam em usar esses medicamentos devido à preocupação de que irão interferir na expansão do volume fisiológica da gravidez normal. Entretanto, em metanálise de estudos clínicos envolvendo mais de 7.000 pessoas, os diuréticos mostraram evitar a pré-eclâmpsia. Embora se possa esperar que a contração do volume limite o crescimento fetal, os dados disponíveis não sustentaram essa preocupação. Convém assinalar que a contração leve de volume com a terapia diurética pode levar à

hiperuricemia; ao fazê-lo, pode invalidar o uso do nível sérico de ácido úrico como marcador laboratorial no diagnóstico da pré-eclâmpsia sobreposta.

Os diuréticos são comumente prescritos na hipertensão essencial antes da concepção, e, tendo em vista a sua aparente segurança, o NHBEP Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy concluiu que podem ser mantidos durante toda a gestação ou usados em combinação com outros agentes, particularmente nas mulheres com tendência a apresentar hipertensão sensível ao sal. A hidroclorotiazida pode ser continuada; a administração de doses baixas, que não ultrapassem 25 mg/dia, pode minimizar os efeitos colaterais do comprometimento da tolerância à glicose e hipopotassemia. A espironolactona não é recomendada devido aos efeitos antiandrogênicos teóricos durante o desenvolvimento fetal.

F. VASODILATADORES DIRETOS — a hidralazina mostra-se efetiva por vias oral, intramuscular ou intravenosa; a administração parenteral é útil para o rápido controle da hipertensão. Os efeitos

adversos, que se devem principalmente à excessiva vasodilatação ou atividade simpática, consistem em cefaleias, náuseas, rubor ou palpitações. Em casos raros, o uso crônico pode levar à polineuropatia responsiva à piridoxina ou à síndrome do lúpus induzida por fármacos.

A hidralazina é utilizada nos 3 trimestres de gravidez e não está associada a nenhuma teratogenicidade. Tem sido amplamente prescrita para a hipertensão crônica no segundo e terceiro trimestres, porém o seu uso foi suplantado por agentes com perfis de efeitos colaterais mais favoráveis. Para a hipertensão aguda grave que ocorre no final da gravidez, a hidralazina por via intravenosa é associada a mais efeitos adversos maternos e perinatais do que o labetalol intravenoso ou o nifedipino oral, como hipotensão materna, oligúria, parto por cesariana, descolamento prematuro da placenta e escores APGAR inferiores a 7. Além disso, os efeitos colaterais comuns, como cefaleias, náuseas e vômitos, imitam os sintomas da pré-eclâmpsia em processo de deterioração. Recente metanálise sobre o uso da hidralazina intravenosa para a hipertensão grave na gravidez não sustenta a sua utilização como primeira linha, sugerindo que o labetalol parenteral ou o nifedipino oral sejam preferíveis.

O nitroprusseto raramente é empregado durante a gravidez; sendo utilizado apenas como último recurso nos casos de hipertensão potencialmente fatal com insuficiência cardíaca. Os efeitos adversos consistem em vasodilatação excessiva bem como síncope na mãe e risco de intoxicação por cianeto no feto.

O dinitrato de isossorbida foi pesquisado em um pequeno estudo de pacientes com hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Foi constatado que esse fármaco reduz a PA, mas não a perfusão cerebral, diminuindo, assim, o risco de isquemia e infarto quando a PA é reduzida.

G. BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE SEROTONINA — a cetanserina é um bloqueador seletivo do receptor S_2 , parecendo segura e útil na hipertensão crônica na gravidez, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP; é utilizada na Austrália e África do Sul, porém não foi aprovada pelo FDA para uso nos EUA.

H. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA — os IECA e antagonistas dos receptores de angiotensina são contraindicados durante a gravidez, devido à toxicidade associada à perfusão reduzida do rim fetal. Seu uso está associado a fetopatia semelhante à observada na síndrome de Potter, isto é, agenesia renal bilateral, oligodrâmnio devido à oligúria fetal, hipoplasia da calvária, hipoplasia pulmonar, retardo do crescimento intrauterino e insuficiência renal anúrica neonatal, levando à morte. O uso de BRA durante a gravidez também provocou morte fetal entre as mesmas características patogênicas.

As evidências disponíveis sobre a exposição a IECA no primeiro trimestre de gravidez não são compatíveis com o elevado risco teratogênico, embora não se possa excluir um pequeno risco. Em sua maioria, os casos de malformações foram associados ao uso do fármaco no segundo ou terceiro trimestres. Assim, a exposição inadvertida ao fármaco no primeiro trimestre não é considerada indicação para a interrupção eletiva da gravidez. Convém assinalar que muitas mulheres com risco de hipertensão durante a gravidez, particularmente as que têm diabetes melito subjacente, podem beneficiar-se pelo uso de IECA antes

da concepção. Como todos os casos de fetopatia ou insuficiência renal associados aos IECA ocorreram com o uso do fármaco nos últimos 2 trimestres, parece razoável utilizar esses fármacos quando apropriado e aconselhar as mulheres a mudar para agentes alternativos enquanto estiverem tentando engravidar ou tão logo a gravidez seja diagnosticada.

C. Pré-eclâmpsia

1. Manifestações clínicas e diagnóstico — A pré-eclâmpsia refere-se ao desenvolvimento de hipertensão em associação a início recente de proteinúria ($> 0,3$ g/dia), edema e hiperuricemia depois de 20 semanas de gestação. O edema isoladamente foi abandonado como marcador de pré-eclâmpsia, visto que ocorre em um número muito grande de mulheres grávidas normais para constituir um indicador de doença. A pré-eclâmpsia leve pode ser diferenciada da pré-eclâmpsia grave: as manifestações da pré-eclâmpsia grave consistem em hipertensão grave (pressão sistólica superior a 160/110 mmHg em duas ocasiões), eclâmpsia (convulsões), edema pulmonar, cegueira cortical, proteinúria superior a 5 g/24 h, insuficiência renal ou oligúria (< 500 mL/24 h), lesão hepatocelular (níveis séricos de transaminase $\geq 2 \times$ normal), trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³), coagulopatia ou síndrome HELLP.

Além da PA elevada, os achados importantes no exame físico são hiper-reflexia, edema generalizado e vasospasmo no exame fundoscópico.

É importante determinar quais mulheres correm maior risco para pré-eclâmpsia, visto que essas pacientes precisam ser acompanhadas de maneira mais rigorosa durante a gravidez. As mulheres com maior risco de pré-eclâmpsia são as que possuem hipertensão crônica, as que tiveram pré-eclâmpsia precoce (antes de 34 semanas de gestação) ou grave em gravidez anterior e as que têm diabetes, doença vascular do colágeno, doença renovascular, doença parenquimatosa renal ou gestação múltipla, ainda, as que passaram por gravidez complicada por pré-eclâmpsia (Quadro 43.5). Nessas mulheres, deve-se efetuar uma avaliação laboratorial basal no início da gravidez. Os exames úteis para comparar e discriminar a pré-eclâmpsia da hipertensão crônica ou da transitória posteriormente durante a gravidez são o hematócrito, hemoglobina, contagem de plaquetas, níveis séricos de creatinina, ácido úrico, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. Se for documentada proteinúria qualitativa na tira reagente, deverá ser obtida uma coleta de urina de 24 h para a determinação da proteína e depuração da creatinina. Dispõe-se de farta literatura sobre a capacidade de vários sinais clínicos ou exames laboratoriais anteciparem, no início da gravidez, quais pacientes mais tarde irão desenvolver pré-eclâmpsia. Contudo, embora muitos desses exames reflitam importantes aspectos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia, nenhum é considerado sensível ou específico o suficiente para ser usado nesse momento.

2. Prevenção — As estratégias para a prevenção da pré-eclâmpsia — como restrição de sódio, uso de diuréticos, dietas hiperproteicas, aspirinas em baixa dose, suplementação de cálcio, óleo de peixe, magnésio, antioxidantes e agentes anti-hipertensivos — são, em grande parte, ineficazes. O ácido acetilsalicílico infantil

Quadro 43.5 Fatores de risco para a pré-eclâmpsia**Fatores de risco**

Nuliparidade

Gestação múltipla (risco relativo [RR] de 2,93)

História familiar de pré-eclâmpsia (mãe ou irmã) (RR de 2,9)

História de pré-eclâmpsia antes de 34 semanas em gestação anterior (40% de recidiva)

História de síndrome HELLP (risco de 50% de pré-eclâmpsia em gravidez subsequente)

Obesidade, índice de massa corporal de 35 ou mais (razão de chance para a pré-eclâmpsia de 4,5)

Mola hidatiforme

40 anos ou mais de idade

Condições clínicas subjacentes

Hipertensão preexistente (razão de chance de 3,8)

Doença renal preexistente

Diabetes preexistente (RR de 3,56)

Presença de anticorpos antifosfolípido (RR de 9,72)

O que fazer após a avaliação dos riscos

Encaminhar as mulheres antes de 20 semanas de gestação a especialista em complicações clínicas da gravidez (internista, nefrologista, hematologista ou endocrinologista, quando apropriado) para um plano de cuidado pré-natal se exibirem um dos seguintes fatores de risco (evidência grau D):

Pré-eclâmpsia anterior

Gestação múltipla

Condições clínicas subjacentes

Hipertensão preexistente ou pressão arterial diastólica, na primeira consulta de pré-natal, de 90 mmHg ou mais

Doença renal preexistente ou proteinúria na primeira avaliação pré-natal (positiva em mais de uma ocasião ou ≥ 300 mg/24 h)

Diabetes preexistente

Presença de anticorpos antifosfolípido

HELLP, hemólise, elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem das plaquetas.

é um medicamento relativamente benigno ainda utilizado em casos selecionados, embora sua utilidade pareça incerta em grandes metanálises.

3. Fisiopatologia — A fisiopatologia da pré-eclâmpsia pode ser dividida em dois estágios: alterações da perfusão placentária e síndrome materna. As anormalidades começam no suprimento vascular da placenta em desenvolvimento, levando à isquemia placentária e produção de substâncias vasculogênicas que produzem a síndrome clínica materna quando alcançam a circulação materna. Há evidências sobre a importância da placenta na patogenia da pré-eclâmpsia, que pode desenvolver-se na ausência de um feto no caso da gravidez molar (placenta de rápido crescimento com tecido trofoblástico) nas gestações múltiplas (aumento da massa placentária).

Ocorre maior incidência de pré-eclâmpsia em mulheres com condições clínicas associadas a doença microvascular, hipertensão, diabetes e doença vascular do colágeno, visto que a redução da perfusão placentária que leva à isquemia pode constituir o ponto de partida comum desta doença.

A redução da perfusão placentária pode causar a liberação de “fatores” na circulação materna. As proteínas angiogênicas, como o fator de crescimento placentário (PIGF) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), necessários à angiogênese normal e função endotelial durante a gravidez, mostram-se reduzidas em mulheres com pré-eclâmpsia. Os estudos recentes relatam níveis séricos maternos elevados de uma proteína que parece depurar esses fatores e induzir à disfunção endotelial: sFlt-1, uma tirosinoquinase solúvel semelhante a fms. Essa molécula atua para neutralizar o VEGF e PIGF. Em estudos experimentais, foi constatado que os níveis séricos elevados de sFlt-1 e níveis reduzidos de PIGF prenunciam o desenvolvimento de pré-eclâmpsia nos seres humanos. O mecanismo para a suprarregulação da sFlt-1 e a possibilidade da normalização dos níveis de VEGF e PIGF de deter a progressão da pré-eclâmpsia ainda não são conhecidos.

4. Pressão arterial — A PA elevada na pré-eclâmpsia deve-se principalmente a uma reversão da vasodilatação da gravidez normal, substituída por acentuado aumento da resistência vascular periférica. As pacientes com pré-eclâmpsia não desenvolvem hipertensão franca até o final da gestação (depois de 20 semanas e habitualmente a partir do terceiro trimestre, nas semanas 28 a 40); todavia, as influências vasoconstritoras podem estar presentes em um estágio muito mais precoce. Por exemplo, inquéritos longitudinais e epidemiológicos mostram que as mulheres destinadas a desenvolver pré-eclâmpsia apresentam pressão arterial “normal” ligeiramente mais alta (p. ex., níveis diastólicos > 70 mmHg) já no segundo trimestre.

A PA na pré-eclâmpsia é lábil, e observa-se reversão do ritmo circadiano com valores da PA frequentemente mais elevados à noite. Deve-se ter em mente essas alterações quando se avalia uma mulher com pré-eclâmpsia, visto que dois observadores podem obter leituras diferentes, refletindo a labilidade, e não um erro de medição. Além disso, foi constatado que os aumentos na resistência vascular periférica e na PA que caracterizam a pré-eclâmpsia são mediados por elevação da atividade vasoconstritora simpática, que retorna ao normal depois do parto. Essas observações fornecem um suporte mecanicista ao uso da metildopa e labetalol.

5. Tratamento — A maioria dos casos de pré-eclâmpsia ocorre próximo ao termo. A pré-eclâmpsia é tratada por obstetras com uma abordagem que inclui repouso no leito, consideração do uso de agentes anti-hipertensivos e parto, seguidos de profilaxia das convulsões com sulfato de magnésio. Embora não exista estratégia comprovada para a prevenção da pré-eclâmpsia, o diagnóstico precoce é importante para evitar as complicações graves. Quando os sinais precoces de pré-eclâmpsia são detectados, deve-se considerar fortemente a hospitalização da paciente para possibilitar a sua rigorosa monitoração. Se a pré-eclâmpsia for diagnosticada precocemente, o repouso no leito e a rigorosa monitoração das condições maternas e fetais poderão permitir o

prolongamento da gravidez bem como melhorar os resultados maternos e fetais.

A redução da PA não cura a pré-eclâmpsia, mas pode prolongar a gravidez, visto que a hipertensão não controlada frequentemente constitui uma indicação para o parto. Em mulher com pré-eclâmpsia, a redução da PA evita as complicações vasculares cerebrais e cardiovasculares maternas que resultam da PA elevada. Existe um consenso de que a hipertensão grave, definida como superior a 160/110 mmHg, exige tratamento, uma vez que estas mulheres correm maior risco de hemorragia intracerebral, e que a redução da PA leva à diminuição da mortalidade materna. As mulheres com encefalopatia hipertensiva, hemorragia ou eclâmpsia (convulsões) necessitam de tratamento com agentes parenterais para reduzir a pressão arterial média (dois terços da PA diastólica + um terço da PA sistólica) em 25%, em vários minutos a horas, e, em seguida, para promover uma redução adicional da PA a 160/100 mmHg ou menor no decorrer das horas subsequentes. Em mulheres com pré-eclâmpsia, o tratamento da hipertensão aguda grave deve ser iniciado em doses mais baixas, visto que essas pacientes podem apresentar depleção do volume intravascular e maior risco de hipotensão. Os medicamentos parenterais utilizados para tratar a hipertensão aguda em mulheres com pré-eclâmpsia estão listados no Quadro 43.6. Se o parto não for antecipado imediatamente (em 24 a 48 h), deverá ser considerada a terapia anti-hipertensiva quando a PA diastólica atingir 100 mmHg; nesta situação, os agentes orais serão apropriados.

Os fatores maternos que podem assinalar o momento do parto na pré-eclâmpsia consistem em idade gestacional de mais de 38 semanas, contagens plaquetárias inferiores a 100×10^3 , deterioração progressiva das funções hepática e renal, suspeita

de descolamento prematuro da placenta e hipertensão grave não controlada apesar da medicação. Os fatores fetais são retardo do crescimento fetal, resultados não tranquilizantes dos testes fetais e oligoidrâmio.

A função renal mostra-se habitualmente bem preservada, e, como a oligúria relativa constitui frequentemente manifestação de vasoconstrição renal mais do que de comprometimento da taxa de filtração glomerular, não é aconselhável “expandir com líquidos” nestas circunstâncias para aumentar o débito urinário. A hidratação agressiva em mulheres com pré-eclâmpsia pode resultar em edema pulmonar agudo, rara manifestação que pode se desenvolver quando são administradas quantidades abundantes de líquidos intravenosos ou na doença coronária preexistente. O menor débito urinário normaliza-se habitualmente em 24 h após o parto e não está associado à necrose tubular aguda.

Algumas mulheres desenvolvem consideravelmente edema periférico em associação à pré-eclâmpsia. Os mecanismos consistem, provavelmente, em uma combinação com hipoalbuminemia, aumento da reabsorção renal de sódio e fatores teciduais locais, como aumento da permeabilidade capilar. Apesar da presença de edema, o volume plasmático encontra-se reduzido na maioria dos casos, presumivelmente em consequência da vasoconstrição, em oposição ao enchimento deficiente da circulação arterial. Tendo em vista o volume plasmático reduzido, há uma relutância em administrar terapia diurética a mulheres com pré-eclâmpsia, mesmo quando existe edema, visto que os diuréticos podem diminuir ainda mais o volume plasmático e comprometer potencialmente a perfusão uteroplacentária. Todavia, no período pós-parto, pode ocorrer considerável agravamento do edema devido à administração de líquidos intravenosos durante

Quadro 43.6 Fármacos para o controle urgente da hipertensão grave na gravidez¹

Fármaco (risco do FDA) ²	Dose e via de administração	Problemas e comentários ³
Labetalol (C)	20 mg por via intravenosa; a seguir 20 a 80 mg a cada 20 a 30 min até uma dose máxima de 300 mg; ou infusão constante de 1 a 2 mg/min	A experiência na gravidez é menor que com a hidralazina. Provavelmente menos risco de taquicardia e arritmias do que com outros vasodilatadores.
Hidralazina (C)	5 mg por vias intravenosa ou intramuscular, em seguida 5 a 10 mg a cada 20 a 40 min, ou infusão constante de 0,5 a 10 mg/h	Fármaco de escolha de acordo com o grupo de trabalho dos NHBEP; longa experiência de segurança e eficácia.
Nifedipino (C)	Apenas os comprimidos são recomendados: 10 a 30 mg por via oral; repetir em 45 min se necessário	Relatos de interação sinérgica com o sulfato de magnésio.
Relativamente contraindicado: nitroprusseto (C ⁴)	Infusão constante de 0,5 a 10 µg/kg/minuto	Possível intoxicação por cianeto; último recurso como agente.

¹Indicados para a elevação aguda da pressão arterial diastólica superior a 105 mmHg; a meta consiste em gradual redução para 90 a 100 mmHg.

²Classificação do FDA (EUA); C indica que os estudos realizados em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênicos, embriocidas ou outros efeitos) e/ou não foram conduzidos estudos controlados em mulheres ou não se dispõe de estudos em mulheres e animais. Medicamentos só devem ser administrados se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.

³Os efeitos adversos para todos os agentes, exceto quando assinalado, podem consistir em cefaleia, rubor, náuseas e taquicardia (principalmente devido à súbita hipotensão e ativação simpática reflexa). NHBEP, National High Blood Pressure Education Programs.

⁴Os autores classificariam este fármaco na categoria D: há evidências positivas de risco fetal humano, porém os benefícios de seu uso em mulheres grávidas podem ser aceitáveis apesar do risco (p. ex., se o medicamento for necessário em uma situação que comporte risco de vida ou para doença grave) para a qual os fármacos mais seguros não podem ser utilizados ou não são eficazes.

a cirurgia. Além disso, a hipertensão pode ficar pior na primeira semana pós-parto e tende a atingir o seu auge em torno do quinto dia após o parto. Por conseguinte, em certas ocasiões, pode ser necessário administrar pequenas doses de diuréticos quando o edema se torna pronunciado e provoca desconforto, particularmente quando a PA está elevada.

As convulsões são geralmente precedidas de queixas de cefaleia. A contribuição da hipertensão não controlada para a convulsão da eclâmpsia é questionada. Alguns argumentam que a eclâmpsia constitui manifestação de encefalopatia hipertensiva, outros citam dados indicando que muitas mulheres que sofrem convulsões apresentam valores de PA apenas discretamente elevados. Todavia, a hipertensão não controlada pode baixar o limiar convulsivo, e, apesar de o tratamento da hipertensão não evitar necessariamente as convulsões eclâmpicas, os níveis de PA devem ser mantidos em uma faixa “segura” de 130 a 150/80 a 100 mmHg. Os casos de hemorragia intracerebral e morte por eclâmpsia ocorrem, em sua maioria, em mulheres com hipertensão preexistente e PA não controlada. A terapia hipertensiva deve ser combinada com sulfato de magnésio por via intravenosa no período pós-parto, visto que se trata do anticonvulsivante de escolha para evitar as convulsões eclâmpicas. A leucoencefalopatia posterior reversível (cegueira cortical transitória) regride com o tratamento da PA, conforme já descrito.

O fígado pode estar acometido nos casos graves de pré-eclâmpsia, habitualmente em associação à hemólise e trombocitopenia (síndrome HELLP). Esta última (síndrome HELLP), associada a prognóstico sombrio, constitui habitualmente indicação para o parto de urgência. As mulheres com comprometimento hepático podem desenvolver dor epigástrica ou no quadrante superior direito devido à necrose hepatocelular, edema e isquemia que provoca distensão da cápsula de Glisson. A necrose hemorrágica periportal na periferia do lóbulo hepático resulta em elevações das enzimas hepáticas. Em raras ocasiões, pode ocorrer sangramento dessas lesões, e a ruptura hepática constitui uma complicação fatal da pré-eclâmpsia, se não for reconhecida precocemente e tratada de modo agressivo com terapia de suporte e cirurgia. O médico deve estar familiarizado com essas complicações da pré-eclâmpsia e reconhecer a gravidade potencial do desenvolvimento de dor epigástrica, torácica ou abdominal em mulher com pré-eclâmpsia.

6. Problemas obstétricos: monitoração fetal e parto — diagnosticada a pré-eclâmpsia, a monitoração do feto é indicada para identificar sofrimento fetal que, quando presente, deve constituir indicação para o parto de urgência. Uma das questões mais difíceis no tratamento na pré-eclâmpsia consiste em definir o momento ideal do parto nos casos em que a maturidade fetal é questionável. O parto é sempre apropriado para a mãe; entretanto, não é indicado para um feto pré-termo sem evidência de comprometimento fetal em mulher que só apresenta pré-eclâmpsia leve. As decisões importantes baseiam-se em saber se o feto tende mais a sobreviver sem complicações neonatais significativas *in utero* ou no berçário, e se a segurança materna será prejudicada ao adiar o parto.

O parto é sempre indicado quando a pré-eclâmpsia ocorre a termo, devendo ser fortemente considerado em mulheres que apresentam pré-eclâmpsia grave depois de 32 a 34 semanas de

gestação. Em mulheres com pré-eclâmpsia distante do termo (23 a 32 semanas), o prolongamento da gravidez só é possível em um grupo selecionado de mulheres com hipertensão facilmente controlada, sem evidência de sofrimento fetal e sem indicação de doença materna grave (cefaleia, dor abdominal e sinais da síndrome HELLP).

► Prognóstico

Com frequência, a hipertensão persiste depois do parto em mulheres com hipertensão ou pré-eclâmpsia pré-natal, podendo a PA estar lábil nas primeiras semanas após o parto. A PA poderá aumentar ainda mais se as pacientes forem tratadas com anti-inflamatórios não esteroides. As metas do tratamento consistem em prevenir a hipertensão grave (e suas consequências de hemorragia cerebral e eclâmpsia). O tratamento anti-hipertensivo fornecido no pré-natal deve ser novamente prescrito no pós-parto e, em seguida, interrompido em alguns dias a semanas após a normalização da PA. Se a PA estava normal antes da concepção, é provável que a sua normalização ocorra depois de 2 a 12 semanas. A hipertensão que persiste além desse período pode representar uma hipertensão crônica anteriormente não diagnosticada ou hipertensão secundária, devendo ser avaliada e acompanhada.

A avaliação também deve ser considerada no pós parto para os pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia precoce (com menos de 34 semanas de gestação), tiveram pré-eclâmpsia grave, sofreram recidiva dessa condição ou continuam apresentando proteinúria persistente. Nesses casos, pode-se avaliar a presença de doença renal, hipertensão secundária e trombofilias (p. ex., fator V de Leiden).

O aconselhamento para futuras gestações requer uma consideração sobre as diferentes taxas de recidiva da pré-eclâmpsia, conforme a patogenia e população. Quanto mais cedo na gestação, maior o risco de recidiva; antes de 30 semanas, a recidiva pode atingir 40%. Quando a pré-eclâmpsia se desenvolve em mulher nulípara próximo a termo (depois de 36 semanas), acredita-se que o risco de recidiva seja de 10%. As pacientes que tiveram a síndrome HELLP parecem correr elevado risco de complicações obstétricas subsequentes, ocorrendo pré-eclâmpsia em 55% dos casos; todavia, a taxa de síndrome HELLP recorrente parece ser baixa, de apenas 6%.

As doenças hipertensivas da gravidez estão associadas ao risco de hipertensão e acidente vascular encefálico em uma fase posterior da vida. Em um estudo, a hipertensão gestacional esteve associada ao risco relativo (RR) de 3,72 para a hipertensão tardia, e a pré-eclâmpsia, ao RR de 3,98 para a hipertensão tardia e 3,59 para o acidente vascular encefálico. A pré-eclâmpsia também constitui um fator de risco para doença coronária quando estudada de modo retrospectivo. Estas associações servem para aumentar a consciência sobre a necessidade de monitorar as pacientes para futuros distúrbios hipertensivos e cardiovasculares.

Em geral, os agentes anti-hipertensivos que se ligam às proteínas plasmáticas não são transferidos para o leite materno. Os medicamentos lipossolúveis atingem concentrações mais altas do que os hidrossolúveis. A exposição neonatal à metildopa, labetalol, captopril e nifedipino através da amamentação

é baixa, sendo estes medicamentos considerados seguros no aleitamento. O atenolol e metoprolol concentram-se no leite materno, possivelmente em níveis que poderiam afetar o lactente, e, por isso, não são recomendados. Por fim, embora a concentração de diuréticos no leite materno seja habitualmente baixa, tais agentes podem reduzir a produção de leite devido a uma leve contração de volume, podendo interferir na capacidade de amamentar com sucesso.

Levine RJ *et al.*: Urinary placental growth factor and risk of pre-eclampsia. JAMA 2005;293(1):77.

Milne F *et al.*: The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ 2005;330(7491):576.

Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004;103(5 Pt 1):981.

Hipertensão refratária

Luis M. Ruilope, MD, e Julian Segura, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Pressão arterial superior aos valores recomendados (140/90 mmHg) apesar do uso de três ou quatro agentes anti-hipertensivos ou mais, pertencendo, cada um deles, a uma classe diferente de fármacos.
- ▶ As causas mais frequentes consistem em tratamento farmacológico prescrito insuficiente e falta de adesão aos medicamentos prescritos, às restrições dietéticas e às recomendações sobre mudanças no estilo de vida.
- ▶ A hipertensão refratária está associada à obesidade, apneia do sono, diabetes, doença renal crônica, idade avançada, dieta rica em sal e raça negra.

À medida que o século XXI vai avançando, a hipertensão continua sendo um problema médico desafiador, permanecendo motivo comum de consultas médicas em consultório, serviços de cuidados de urgência e emergência. Se não for adequadamente controlada, a hipertensão poderá levar à cegueira, insuficiência renal, doença cardíaca e acidente vascular encefálico. Apesar do estabelecimento de extensos programas de ação em saúde, os valores da pressão arterial (PA) permanecem superiores às metas recomendadas na maioria dos pacientes com hipertensão. Dados obtidos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 1999 a 2000 mostram que, nos EUA, a pressão arterial estava controlada em apenas 34% dos indivíduos com hipertensão, encontrando-se nos valores recomendados. Dados semelhantes são obtidos de diferentes países.

Os fatores comuns associados ao desenvolvimento da hipertensão refratária consistem em obesidade, apneia do sono, diabetes, doença renal crônica, idade avançada, dieta rica em sal e raça negra. As substâncias que interferem no controle da pressão arterial, como os agentes anti-inflamatórios não esteroides e o consumo excessivo de álcool, podem agravar a hipertensão ou dificultar seu controle. Todavia, um tratamento farmacológico prescrito insuficiente e a falta de adesão aos medicamentos prescritos bem como as recomendações na mudança do estilo de vida (p. ex., moderação no consumo de álcool, restrição do

consumo de sal, redução do peso) parecem constituir as causas mais frequentes da PA não controlada. Outras causas da resistência ao tratamento consistem em casos de hipertensão não genuína, como a hipertensão isolada do consultório (efeito do avental branco), e o não uso de manguitos grandes para braços grandes. Entretanto, um número significativo de pacientes adequadamente diagnosticados e tratados ainda apresenta PA não controlada, sendo difícil estabelecer a verdadeira prevalência da hipertensão refratária. Os estudos publicados fornecem uma prevalência que oscila entre 3 e 30% nas unidades de tratamento da hipertensão. Além disso, devido à existência de diferentes estratégias de diagnóstico e tratamento, é difícil fazer uma comparação dos estudos publicados.

Esta revisão focaliza as causas da resistência ao tratamento que podem ser avaliadas no ambiente ambulatorial, como a investigação de não adesão ao tratamento, avaliação da adequação do esquema de tratamento bem como a exclusão de interações medicamentosas e condições associadas. Na ausência dos fatores anteriormente mencionados, é apropriado avaliar as causas secundárias da hipertensão. Esta cuidadosa avaliação passo a passo não apenas possui uma relação custo-benefício favorável como também é capaz de identificar os fatores que contribuem na grande maioria dos pacientes com hipertensão aparentemente resistente.

▶ Considerações gerais

As recentes diretrizes conjuntas da European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH-ESC) definem o tratamento da hipertensão refratária como um plano terapêutico que inclui atenção às medidas de mudança no estilo de vida e a prescrição de pelo menos três medicamentos (incluindo um diurético); entretanto, nas doses adequadas, esse tratamento tem sido incapaz de reduzir suficientemente as PA sistólica e diastólica, e o relatório do VII Joint National Committee ainda assinala a exclusão de causas potenciais da hipertensão secundária (como o uso de agentes passíveis de aumentar a PA), com atenção especial para o tipo de diurético e a dose empregada no caso de insuficiência renal. Ambas as diretrizes concordam com a necessidade de encaminhar o paciente a um especialista devido à lesão de órgãos-alvo frequentemente associada.

► Patogenia

Os estudos clínicos recentes indicam que a hipertensão refratária é comum, afetando 20 a 30% das diferentes populações dos estudos. Esses estudos de resultados clínicos fornecem boas estimativas da verdadeira frequência da hipertensão refratária, visto que empregam um esquema intensivo de tratamento, exigindo a titulação dos fármacos se a PA permanece elevada, fornecem medicamentos gratuitamente e procedem à rigorosa monitoração da adesão do paciente ao esquema de tratamento, com a contagem dos comprimidos.

No estudo clínico Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), mais de 33.000 indivíduos de 55 anos ou mais com história de hipertensão e outro fator de risco cardiovascular foram randomizados para receber clortalidona, anlodipino ou lisinopril. A dose do medicamento randomizado foi inicialmente titulada; em seguida, foram acrescentados medicamentos anti-hipertensivos não relacionados com o estudo nos casos em que a PA permanecia superior a 140/90 mmHg. Depois de um acompanhamento de 5 anos, 34% dos indivíduos não haviam alcançado a meta da PA, e, de modo global, 27% estavam recebendo três ou mais medicamentos.

No estudo clínico Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE), mais de 16.600 indivíduos foram randomizados para terapia anti-hipertensiva utilizando verapamil de liberação prolongada e início controlado ou terapia anti-hipertensiva convencional (atenolol ou hidroclorotiazida), com a adição de outros medicamentos, quando necessário, para fazer a PA ficar inferior a 140/90 mmHg. Depois de um acompanhamento médio de 3 anos, 33% de indivíduos não haviam alcançado a meta da PA, e 17 a 18% dos indivíduos estavam recebendo três ou mais medicamentos anti-hipertensivos. Em estudos com um número ainda maior de pacientes com hipertensão complicada, as taxas de controle foram ainda mais baixas.

No estudo clínico Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), que recrutou pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, apenas 46 a 49% dos indivíduos apresentaram PA inferior a 140/90 mmHg depois de quase 5 anos de tratamento anti-hipertensivo intensivo.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O Quadro 44.1 lista os fatores sugeridos como causas de resistência; frequentemente exibidos como fatores associados no mesmo paciente.

1. Fenômeno do avental branco — alguns estudos sugerem que a hipertensão clínica isolada ou do avental branco seja pelo menos tão comum em pacientes com hipertensão refratária quanto na população geral, com uma prevalência que varia de 28 a 52%. O efeito do avental branco é definido por uma elevação da PA que ocorre no momento de uma consulta clínica e que desaparece pouco depois de o paciente deixar o consultório. Sabe-se, há mais de 50 anos, que a PA aferida por um médico pode ser até 30 mmHg mais alta do que a PA medida pelo paciente em sua residência, utilizando a mesma técnica e postura. Os médicos

Quadro 44.1 Causas da hipertensão refratária

Tratamento inadequado

Não adesão

Doses inadequadas

Combinações de fármacos inapropriadas

Incapacidade de modificar o estilo de vida, como obesidade, abuso de álcool, tabaco

Refratariedade falsa

Hipertensão isolada no consultório (efeito do avental branco)

Pseudo-hipertensão

Aferição incorreta da pressão arterial (uma medida, não uso de um manguito grande para braços longos)

Outros fatores associados

Sobrecarga de volume devido a um consumo excessivo de sal, terapia inadequada com diurético e/ou insuficiência renal progressiva

Apneia do sono

Hipertensão refratária induzida por fármacos e drogas

Agentes anti-inflamatórios não esteroides (contraceptivos orais, agentes simpaticomiméticos, corticosteroides, cocaína, ciclosporina, eritropoietina)

Hipertensão secundária

Aldosteronismo primário

Estenose da artéria renal (displasia fibromuscular, aterosclerose)

Doença parenquimatosa renal

Feocromocitoma

também registram pressões mais altas do que os enfermeiros ou técnicos. O efeito do avental branco é habitualmente definido como a diferença entre os valores da pressão obtidos durante o dia no consultório e no ambiente ambulatorial. Os mecanismos subjacentes não estão bem elucidados, mas podem incluir ansiedade, resposta de alerta hiperativa ou resposta condicionada. O efeito do avental branco é observado, em maior ou menor grau, na maioria dos pacientes hipertensos, se não em todos, sendo porém, muito menor ou mesmo negativo nos indivíduos normotensos ou naqueles com hipertensão mascarada. Uma entidade estreitamente associada, porém distinta, é a hipertensão do avental branco, que se refere a um subgrupo de pacientes hipertensos de acordo com a PA aferida no consultório, porém normotensos em outras ocasiões.

2. Causas secundárias da hipertensão arterial — as causas secundárias mais comuns da hipertensão refratária consistem em hiperaldosteronismo, doença parenquimatosa renal, estenose da artéria renal e apneia do sono (Quadro 44.2). Entretanto, estudos prospectivos recentes indicam que o hiperaldosteronismo é a causa mais comum da hipertensão secundária.

O Quadro 44.2 fornece uma lista dos sinais e sintomas frequentemente associados à hipertensão secundária, os quais podem nos orientar para realizar os exames complementares necessários em cada caso.

3. Hiperaldosteronismo — está sendo cada vez mais reconhecido como causa subjacente comum da hipertensão. Em uma avaliação extensa que incluiu mais de 600 indivíduos com

Quadro 44.2 Sinais e sintomas indicadores de hipertensão secundária

Aldosteronismo primário

Cãibras musculares, fraqueza

Em sua maioria, os pacientes são normopotassêmicos (alguns exibem hipopotassemia) e clinicamente indistinguíveis daqueles com hipertensão essencial

Lesão mais grave dos órgãos-alvo em comparação com outros hipertensos

Concentrações plasmáticas elevadas de aldosterona e aumento da relação entre a concentração de aldosterona e a atividade da renina plasmática

Doença parenquimatosa renal

Insuficiência renal indicada por níveis séricos elevados de creatinina e menor depuração da creatinina

Os pacientes frequentemente apresentam expansão volêmica e maior sensibilidade ao sal

Doença renovascular

Displasia fibromuscular

Afeta indivíduos do sexo feminino com idade entre 15 e 50 anos

Em geral, os pacientes não desenvolvem insuficiência renal

Obtém-se habitualmente boa resposta clínica nas intervenções como angioplastia percutânea da artéria renal

Aterosclerose

Ocorre geralmente em pacientes com mais de 50 anos, sendo mais comum em fumantes e pacientes com outras doenças ateroscleróticas

A ultrassonografia dúplex, a angiorressonância magnética com gadolínio ou a tomografia computadorizada podem proporcionar uma triagem efetiva da doença renal aterosclerótica

Apneia do sono

Episódios repetidos de cessação da respiração parcial (hipopneia) ou completa (apneia) durante o sono; os quais podem ser de origem central ou dever-se à obstrução mecânica das vias respiratórias ou a uma combinação de ambas

As principais manifestações da síndrome de apneia obstrutiva do sono consistem em roncos e sonolência diurna

Os pacientes são geralmente obesos

Cefaleias matinais

O padrão ideal para o diagnóstico da apneia do sono é a polissonografia

Feocromocitoma

Hipertensão sustentada ou episódica complicada por cefaleia, palpitações ou diaforese

Grande variação nos valores da pressão arterial

Outras causas raras da hipertensão secundária

Síndrome de Cushing

Coarctação da aorta

Hipercalemia

Síndrome carcinoide

Tumores do sistema nervoso central

Acromegalia

hipertensão, Mosso e colaboradores relataram que a prevalência do aldosteronismo aumenta de acordo com a gravidade da hipertensão. Aplicando os critérios de estadiamento do sexto relatório do Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure a indivíduos não tratados, o aldosteronismo primário foi diagnosticado em 2% dos indivíduos com hipertensão no estágio 1 (140 a 159 mmHg/90 a 99 mmHg), 8% dos indivíduos com hipertensão no estágio 2 (160 a 179 mmHg/100 a 109 mmHg) e em 13% naqueles com hipertensão no estágio 3 (> 180/110 mmHg). Este é apenas um de vários relatórios que indicam uma prevalência do hiperaldosteronismo de 15 a 30% entre populações hipertensas gerais e selecionadas.

O aldosteronismo primário (AP) é particularmente comum em indivíduos com hipertensão refratária. Em uma avaliação prospectiva de indivíduos afro-americanos e brancos com hipertensão refratária, definida por uma hipertensão não controlada apesar do uso de três ou mais agentes anti-hipertensivos, a prevalência relatada do aldosteronismo foi de aproximadamente 20%. Esses resultados são compatíveis com um estudo de pesquisadores distintos, que relataram uma prevalência do aldosteronismo de 17% entre os indivíduos encaminhados a especialistas de hipertensão devido à hipertensão não controlada. Por conseguinte, o AP deve ser excluído em todos os pacientes com suspeita de hipertensão secundária.

4. Injeção de sódio — sobrecarga de volume — maior sensibilidade ao sal pode constituir uma causa da hipertensão refratária. Existe um subgrupo de pacientes que tendem mais a manifestar maior sensibilidade ao sal, como os negros, idosos e pacientes com insuficiência renal subjacente. Em qualquer paciente, o consumo excessivo de sal pode reduzir o benefício anti-hipertensivo da maioria dos agentes. Com exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), os agentes anti-hipertensivos exibem maior eficácia quando o paciente segue uma dieta hipossódica. Além disso, o tratamento com vasodilatadores ou bloqueadores adrenérgicos pode favorecer a expansão de volume e a resistência ao tratamento (pseudoresistência). Se houver suspeita de sobrecarga de volume, a medição da excreção urinária de sódio na urina de 24 h poderá não ser suficiente para determinar o aporte de sódio. A quantificação do volume plasmático total pode fornecer uma informação confiável sobre o grau de sobrecarga de volume e servir como guia no momento de prescrever um diurético.

B. Testes e exames especiais

Deve ser utilizado o método auscultatório de medição da PA com um instrumento corretamente calibrado e validado. Os pacientes precisam estar sentados e relaxar durante pelo menos 5 min em uma cadeira, e não em mesa de exame, com os pés repousando no assoalho e os braços apoiados no nível do coração. A medição da PA na posição ortostática é indicada periodicamente, sobretudo nos indivíduos com risco de hipotensão postural. Deve-se empregar um manguito com bolsa de borracha de tamanho apropriado (envolvendo pelo menos 80% do braço) para assegurar a acurácia da medição. Devem ser realizadas pelo menos duas medições.

As leituras devem ser feitas em ambiente tranquilo, depois de um período de repouso de 5 a 15 min, pelo menos 30 min

após o consumo de estimulantes, como café ou tabaco, visto que a nicotina, assim como a cafeína, pode elevar temporariamente as leituras da PA. Todavia, a possível reação de alerta que pode ocorrer durante a consulta limita as leituras da PA, contribuindo para um aumento na prevalência da hipertensão não controlada. O uso de uma técnica correta com várias aferições consecutivas (particularmente pelo pessoal de enfermagem) oferece resultados comparáveis aos das medições ambulatoriais, proporcionando melhor avaliação dos indivíduos hipertensos. Quando se utiliza a monitoração ambulatorial da PA (MAPA), 20 a 50% dos pacientes anteriormente diagnosticados com PA elevada exibem valores normais. A MAPA não invasiva de 24 h evoluiu nestes últimos 25 anos, de um novo instrumento de pesquisa de uso clínico limitado para modalidade importante e útil de estratificação do risco cardiovascular e orientação para as decisões terapêuticas. As primeiras aplicações clínicas da MAPA focalizavam principalmente a identificação de pacientes com a hipertensão do avental branco; entretanto, hoje, evidências crescentes apontam para a maior importância prognóstica da determinação do risco de lesão hipertensiva dos órgãos-alvo em comparação com as medições realizadas no consultório. A medição ambulatorial da PA utilizando aparelhos automatizados demonstrou ser benéfica na detecção da resistência ao tratamento e na hipertensão limítrofe, sendo recomendada pelo Joint National Committee for the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure em diversos ambientes clínicos.

Por outro lado, a automedicação da PA (AMPA) na residência do paciente com a técnica correta e utilizando um aparelho digital válido e corretamente calibrado fornece informações muito úteis sobre os valores da PA na vida diária. A vantagem potencial de o paciente medir a própria PA é dupla: elimina-se a distorção produzida pelo efeito do avental branco e podem ser obtidas múltiplas leituras durante períodos prolongados de tempo. A AMPA desempenha um papel cada vez maior no diagnóstico da hipertensão, podendo ser usada como primeira etapa na avaliação dos pacientes com suspeita de hipertensão do avental branco, conforme recomendado pelo JNC7; há também evidências de que possa melhorar o controle da PA.

A pseudo-hipertensão é outro fator que pode levar ao diagnóstico incorreto e falso de hipertensão refratária quando as pressões intra-arteriais mostram-se, na realidade, normais ou abaixo do normal; refere-se ao fenômeno pelo qual o enrijecimento vascular resulta em medições auscultatórias da PA falsamente altas. Alguns estudos sugerem que a pseudo-hipertensão pode ser comum em indivíduos idosos, porém ainda não foi realizada uma avaliação definitiva. Pode-se suspeitar de pseudo-hipertensão caso ocorram alguns dos seguintes itens:

1. Hipertensão grave na ausência de deterioração demonstrável de órgãos-alvo.
2. Sintomas de hipotensão em pacientes com hipertensão aparentemente refratária.
3. Evidência radiológica de calcificação da artéria braquial.
4. Valores da PA mais elevados na braquial do que nas pernas.
5. Hipertensão sistólica isolada grave.

A manobra de Osler (capacidade de palpar a artéria braquial ou a radial apesar da oclusão ipsilateral da artéria com o manguito de PA insuflado até valores suprassistólicos) constitui

um teste de triagem simples para a pseudo-hipertensão. Outra manobra valiosa, se houver suspeita de pseudo-hipertensão, consiste no uso de instrumentos de medição ultrassônicos ou oscilométricos, visto que as leituras obtidas se correlacionam mais rigorosamente com os valores de pressão intra-arterial do que aqueles obtidos por um esfigmomanômetro auscultatório.

► Complicações

A. Tratamento insuficiente ou inadequado

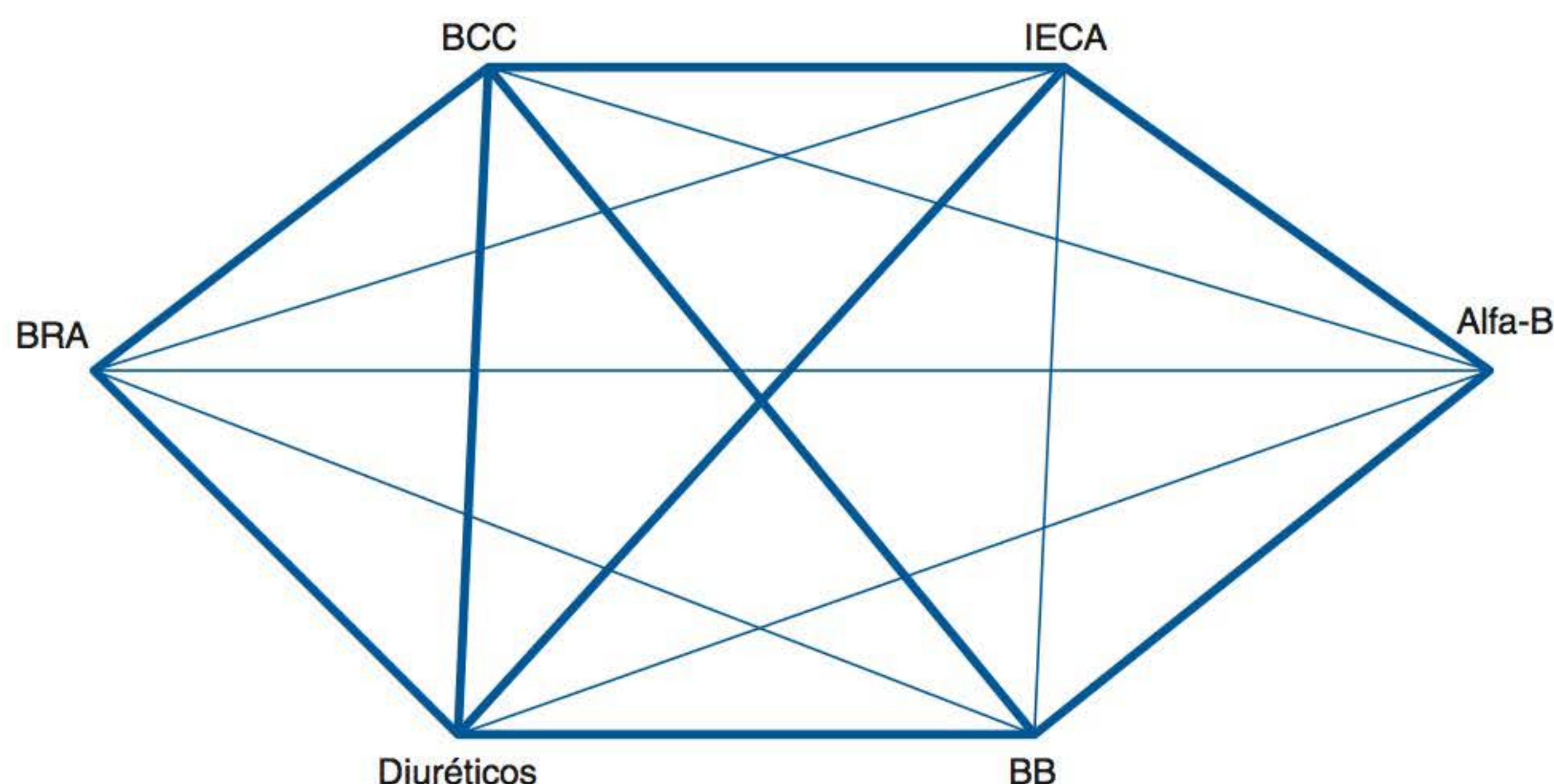
Quando os médicos não prescrevem mudanças no estilo de vida do indivíduo, doses adequadas de agentes anti-hipertensivos ou combinações apropriadas de fármacos, pode ocorrer o controle inadequado da PA. Em sua maioria, os pacientes com hipertensão necessitam de dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos para atingir as metas da PA. O acréscimo de um segundo medicamento pertencente a uma classe diferente de fármacos deve ser efetuado quando o uso de um único medicamento em doses adequadas não consegue atingir a meta pressórica. Se a PA está mais de 20/10 mmHg acima da meta, deve-se considerar o início da terapia com dois medicamentos, como prescrições distintas ou em combinações de doses fixas. Em uma revisão de casos de hipertensão refratária em uma unidade de tratamento da hipertensão, um esquema terapêutico inadequado foi a causa mais frequente (43%) de resistência. Depois do ajuste correspondente nesses esquemas terapêuticos, particularmente após a administração de diuréticos, houve o controle da PA. Os BCC e os bloqueadores dos receptores α -adrenérgicos (α -bloqueadores) promovem a retenção de sódio e líquidos, o que pode favorecer um controle inadequado da PA, principalmente quando estes fármacos não são utilizados em combinação com um diurético. A administração de um medicamento cujo efeito ativo não é prolongado o suficiente pode levar a um controle da PA insuficiente, que parece ser resistente ao tratamento. De forma semelhante, o uso de uma combinação inadequada de medicamentos, pertencentes ao mesmo grupo farmacológico, com mecanismo de ação semelhante ou possuindo efeitos opostos, pode ter consequências negativas na obtenção de um controle adequado da PA. Todavia, a administração de uma combinação adequada de fármacos, com efeitos sinérgicos, incluindo a administração de doses fixas, pode melhorar significativamente as taxas de resposta observadas em comparação com as obtidas com o uso isolado de cada medicamento.

A Fig. 44.1 mostra o modelo de combinações sinérgicas proposto nas últimas diretrizes europeias, que pode ser útil no ajuste das associações.

O Quadro 44.3 fornece várias recomendações para o tratamento farmacológico ideal.

B. Adesão deficiente do paciente

A adesão deficiente do paciente ao tratamento continua sendo a causa mais importante do controle inadequado da PA. A não adesão ao tratamento anti-hipertensivo constitui um dos principais determinantes do excesso de morbidade e mortalidade observado em pacientes hipertensos, precisando ser considerada em todos os pacientes com hipertensão refratária. Os estudos realizados demonstraram que, em alguns grupos de



▲ **Fig. 44.1** Combinações sinérgicas de agentes anti-hipertensivos. BCC, bloqueador dos canais de cálcio; BRA, bloqueador dos receptores de angiotensina II; BB, β -bloqueador; alfa- β , α -bloqueador. (Reproduzida, com autorização, de Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011.)

pacientes, menos de 30% ainda continuam a tomar a sua medicação anti-hipertensiva em 1 ano. Existem múltiplos fatores que influenciam a adesão do paciente, como a educação, o nível socioeconômico e o custo dos medicamentos. Foram realizados

Quadro 44.3 Medidas para otimizar o controle da pressão arterial

Melhorar a adesão ao tratamento

- Esquemas mais simples
- Uma dose ao dia
- Conscientizar o paciente sobre a importância do tratamento
- Criar confiança por empatia
- Usar os medicamentos mais eficientes e os mais bem tolerados pelo paciente
- Titular ou combinar medicamentos, quando necessário
- Favorecer o uso de uma combinação fixa em lugar de múltiplos comprimidos
- Usar associações fixas de medicamentos que permitam a neutralização dos efeitos colaterais de cada um deles
- As consultas não devem ser feitas em intervalos excessivamente longos

Esclarecer o objetivo terapêutico

- Simples, resumido e fácil de memorizar as diretrizes
- Presumir que a pressão arterial depende da estratificação dos riscos de cada paciente
- Considerar a importância de atingir a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica

Otimizar o tratamento farmacológico

- Usar os medicamentos nas doses totais recomendadas
- Estimular o uso de associações fixas com efeitos aditivos ou sinérgicos
- Direcionar a terapia intensiva ao controle (associar o número necessário de medicamentos com ação aditiva ou sinérgica, sempre que tolerados)

vários estudos sobre os motivos do fracasso em seguir o tratamento e como detectá-lo. Entretanto, perguntar diretamente ao paciente se está usando a medicação de modo correto continua sendo a medida mais prática para verificar se não está seguindo o tratamento. Nesses casos, tomar os medicamentos sob a supervisão de um profissional de saúde leva habitualmente a uma redução perceptível da PA, embora tal medida não seja tomada regularmente. Além disso, o uso de dispositivos eletrônicos para monitorar objetivamente o tratamento contribui para uma percepção dos padrões de comportamento dos pacientes e para restaurar medidas mais adequadas de controle da terapêutica. O papel do enfermeiro em programas de apoio e educação para pacientes hipertensos é de suma importância.

Os dois principais fatores demonstrados como sendo os mais importantes na influência da adesão do paciente ao tratamento são os perfis de efeitos colaterais dos agentes anti-hipertensivos e a conveniência do esquema posológico.

1. Efeitos adversos — os efeitos adversos associados aos agentes anti-hipertensivos bem como aqueles que os pacientes percebem estarem associados aos medicamentos anti-hipertensivos continuam sendo, sem dúvida, a causa mais importante de adesão deficiente do paciente. Por conseguinte, é crucial e quase sempre possível encontrar medicamentos ou combinações de fármacos que possam ser bem tolerados pelo paciente, devendo um esforço combinado ser envidado para encontrar os medicamentos mais indicados. É preciso ter em mente que quase todos os efeitos colaterais associados aos agentes anti-hipertensivos estão relacionados com a dose, e o uso de doses menores frequentemente alivia os efeitos colaterais.

2. Conveniência — foi claramente demonstrado que os pacientes que necessitam de agentes anti-hipertensivos 2 vezes/dia tomam seus medicamentos menos regularmente do que os que tomam apenas uma dose/dia. Por conseguinte, sempre que possível, os pacientes devem ser tratados com agentes administrados

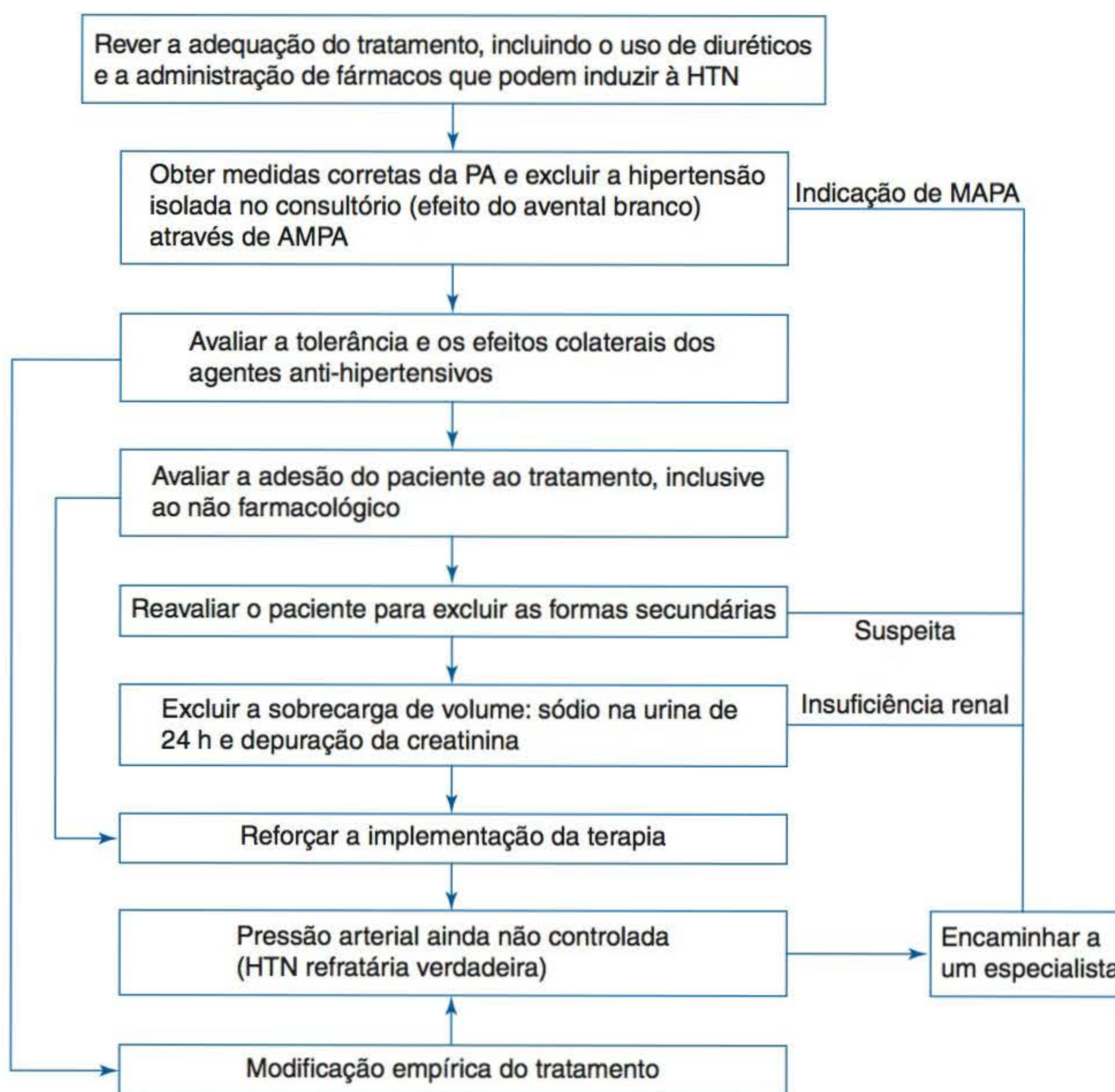
1 vez/dia. Na seleção de agentes de dose única diária, é importante usar os que apresentam um verdadeiro efeito de 24 h. O risco de acidente vascular encefálico não embólico e de infarto do miocárdio atinge o seu máximo nas primeiras horas da manhã e coincide com um rápido aumento da PA, que ocorre durante o despertar do sono (entre 6 h e meio-dia). O controle adequado da PA durante esse período parece estar associado a menos eventos cardiovasculares. Os agentes anti-hipertensivos tomados 1 vez/dia pela manhã, que não proporcionam eficácia durante 24 h, podem deixar o paciente sem o controle adequado da pressão em um momento em que corre maior risco de sofrer eventos cardiovasculares. A duração de ação de determinado agente anti-hipertensivo pode ser avaliada no contexto clínico pela medição da PA no momento da ação mínima do fármaco (24 a 26 h após a última dose). Os pacientes devem omitir a dose de sua medicação na manhã da consulta clínica, de modo que a PA seja medida no valor mínimo da concentração do anti-hipertensivo. Se a PA estiver controlada, isto significará que o medicamento está proporcionando uma cobertura de 24 h; caso contrário, deverá ser substituído ou serem prescritas duas doses diárias.

O Quadro 44.3 fornece um resumo de alguns dos aspectos essenciais para melhorar a adesão do paciente ao tratamento.

► Tratamento

O melhor tratamento para a hipertensão refratária baseia-se na identificação e reversão dos fatores contribuintes. Por conseguinte, é obrigatório efetuar uma pesquisa minuciosa sobre a não adesão ao tratamento e adequação do esquema de tratamento, interações medicamentosas e condições associadas (Fig. 44.2). A MAPA não invasiva de 24 h pode constituir importante e valiosa modalidade para identificar os pacientes com hipertensão do avental branco. Na ausência dos fatores anteriormente citados, é apropriado fazer uma avaliação das causas secundárias da hipertensão, particularmente o hiperaldosteronismo.

A adição de espironolactona em doses baixas (12,5 a 50 mg) foi associada a uma redução média da PA de 21 ± 20 mmHg/10 \pm 14 mmHg por 6 semanas e de 25 ± 20 mmHg/12 \pm 12 mmHg depois de um acompanhamento da sua utilização por 6 meses em indivíduos com hipertensão refratária. A redução da PA foi



▲ **Fig. 44.2** Algoritmo para o diagnóstico e tratamento de paciente com hipertensão refratária. AMPA, automedição da pressão arterial; MAPA, monitoração ambulatorial da pressão arterial; HTN, hipertensão.

semelhante nos indivíduos com excreção urinária alta de aldosterona e naqueles com excreção de aldosterona normal. Além disso, a espironolactona reduziu a PA igualmente nos indivíduos afro-americanos e brancos. Os resultados demonstram que o uso de um antagonista da aldosterona pode ser eficaz no tratamento da hipertensão refratária a esquemas de múltiplos fármacos, que incluem um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador dos receptores de angiotensina. Foi obtida também uma redução adicional da PA em indivíduos sem hiperaldosteronismo. Os benefícios observados nesses indivíduos podem ter sido secundários aos efeitos diuréticos adicionais do antagonista da aldosterona ou refletir um amplo papel da aldosterona, causando hipertensão refratária, mesmo na ausência de hiperaldosteronismo demonstrável. Estudos clínicos recentes documentaram a eficácia da eplerenona, um antagonista seletivo da aldosterona, no tratamento da hipertensão em indivíduos com hipertensão primária. A eplerenona também parece ser eficaz como terapia adicional em indivíduos com hipertensão refratária, evitando os efeitos antiandrogênicos e antiprogesterônicos da espironolactona. Contudo, são necessários estudos para avaliar a eplerenona especificamente nesse contexto.

Com uma população em processo de envelhecimento e cada vez mais obesa, a prevalência da hipertensão refratária certamente irá aumentar. Mesmo agora, é comum observar o fracasso de esquemas de três ou mais medicamentos para controlar a PA. Contudo, os antagonistas da aldosterona podem produzir reduções significativas da PA nesses pacientes de tratamento difícil. A hiperpotassemia ou a insuficiência renal aguda raramente ocorrem, devendo ser monitoradas, particularmente em pacientes com doença renal crônica e/ou diabetes.

O benefício geral do bloqueio da aldosterona em indivíduos com hipertensão refratária sugere que o excesso de aldosterona pode constituir uma causa mais comum de hipertensão do que se acreditava anteriormente. Entretanto, o aldosteronismo que estamos relatando como de ocorrência tão comum difere, sem dúvida alguma, da síndrome clássica do aldosteronismo primário. As anormalidades de regulação, distintas do aldosteronismo clássico, que levam a essa elevada prevalência do aldosteronismo não são conhecidas. A identificação de tais anormalidades poderá propiciar a prevenção e/ou o desenvolvimento de estratégias de tratamento ainda mais efetivas.

► Prognóstico

A hipertensão verdadeiramente refratária, hipertensão em que todas as causas refratárias conhecidas podem ser excluídas, pode se tornar uma raridade. Todavia, do ponto de vista prático,

oferecemos uma série de etapas para detectar, controlar ou diminuir os fatores condicionantes, ressaltando a necessidade de estabelecer um diagnóstico correto, para o qual os pilares básicos consistem na aferição adequada da pressão, garantia de associações corretas de fármacos e implementação aceitável do esquema prescrito bem como, por fim, a exclusão das formas secundárias de hipertensão. Para atingir esse patamar, a intervenção de um especialista pode assegurar o controle da PA através do uso combinado de quatro ou mais agentes anti-hipertensivos.

Bansal N *et al.*: Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens* 2003;16:878.

Black HR *et al.*: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003;289:2073.

Chobanian AV *et al.*: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560.

Cushman WC *et al.*: Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393.

Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011.

Llisterri Caro JL *et al.*: Blood pressure control in Spanish hypertensive patients in Primary Health Care Centers. PRESCAP 2002 Study. *Med Clin (Barc)* 2004;122:165.

Mancia G *et al.*: Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens* 2004;22:2387.

Mosso L *et al.*: Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161.

Nishizaka MK *et al.*: Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925.

O'Brien E: European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821.

Pickering TG: Measurement of blood pressure in and out of the office. *J Clin Hypertens* 2005;7:123.

Pickering TG *et al.*: Recommendations for blood pressure measurement in humans: An AHA Scientific Statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *J Clin Hypertens* 2005;7:102.

Primates P, Poulter NR: Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. *J Hypertens* 2004;22(6):1093.

White WB *et al.*: Effect of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021.

Emergências e urgências hipertensivas

William J. Elliott, MD, PhD

45



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ **Emergência:** pressão arterial muito elevada com a ocorrência de lesão aguda de órgãos-alvo que deve ser reduzida em poucos minutos.
- ▶ **Urgência:** pressão arterial muito elevada sem a ocorrência de lesão aguda de órgãos-alvo que deve ser reduzida em horas (controverso).

▶ Considerações gerais

Muitos pacientes chegam aos serviços de emergência ou consultórios médicos com PA muito elevada, porém poucos desses casos representam emergências hipertensivas. As emergências hipertensivas verdadeiras só ocorrem em 1 a 2 indivíduos por 100.000 por ano nos países desenvolvidos, porém podem ser até 4 vezes mais comuns nos países em desenvolvimento, nas populações minoritárias, em indivíduos com estresse econômico e nos que não aderem aos medicamentos anti-hipertensivos prescritos. Para efetuar uma triagem apropriada desses pacientes, é importante identificar os sinais e sintomas que indicam uma lesão aguda de órgãos-alvo em curso, a qual pode ocorrer de várias formas, porém envolve habitualmente o sistema nervoso central (incluindo o fundo de olho), sistema cardiovascular, rins e/ou útero (ver as primeiras três colunas do Quadro 45.1). Os pacientes com lesão aguda de órgãos-alvo em curso correm risco muito alto de eventos cardiovasculares, devendo, em geral, ser tratados em poucos minutos, em ambiente rigorosamente monitorado, com agente anti-hipertensivo de ação curta administrado por via intravenosa (nitroprusseto de sódio). Os indivíduos que não apresentam lesão aguda de órgãos-alvo podem ser encaminhados a instituição de cuidados para hipertensão (quando de baixo risco) ou ser tratados com agentes anti-hipertensivos administrados por via oral (quando em risco moderado), observando a resposta da PA.

São exemplos de urgências hipertensivas habitualmente tratadas em hospital os pacientes com PA muito elevada no período perioperatório, transplante de órgãos (particularmente quando

o transplante é recente) e pacientes com queimaduras graves. As outras urgências hipertensivas são tratadas, em sua maior parte, em ambiente ambulatorial, havendo controvérsias quanto ao fato de este tratamento ser benéfico no serviço de emergência, o que depende das tradições locais da jurisdição específica.

▶ Patogenia

A característica fisiopatológica essencial para compreender as emergências hipertensivas é o desvio da curva de pressão arterial normal-fluxo sanguíneo na maioria dos leitos vasculares para a direita em pacientes que desenvolvem urgências hipertensivas. Com o passar do tempo, as artérias desses pacientes adaptam-se às PA muito elevadas para manter a perfusão dos órgãos — processo denominado “autorregulação”. Se a PA for reduzida com demasiada rapidez ou a PA estiver muito baixa para manter a autorregulação, o fluxo sanguíneo para órgãos importantes estará comprometido, e, em consequência, poderá ocorrer isquemia (do cérebro, coração ou rins).

▶ Achados clínicos

Ver as primeiras três colunas do Quadro 45.1.

▶ Diagnóstico diferencial

Os subtipos neurológicos de emergências hipertensivas são os mais difíceis de distinguir entre si, o que, porém, é muito importante, visto que a terapia farmacológica para reduzir a PA é habitualmente suspensa no contexto de um acidente vascular encefálico isquêmico em evolução, sendo não apenas benéfica como também frequentemente diagnóstica na encefalopatia hipertensiva. Os resultados da TC ou RM são frequentemente valiosos.

Muitas outras síndromes consistem em lesão aguda de órgãos-alvo em evolução (p. ex., papiledema) que poderia (mas não está) estar diretamente relacionada com a hipertensão (p. ex., hematuria devido à glomerulonefrite, elevação aguda dos níveis séricos de creatinina por nefropatia tóxica), porém esses casos geralmente carecem da elevação pronunciada da PA que caracteriza a emergência hipertensiva.

Quadro 45.1 Emergências hipertensivas comuns com sinais e sintomas, bem como outros achados

Tipo de emergência	Sinais e sintomas	Outros achados	Fármaco recomendado	Pressão arterial-alvo
Emergências neurológicas				
Encefalopatia hipertensiva (diagnóstico de exclusão)	Alterações do nível de consciência, geralmente na ausência de sinais neurológicos focais; o papiledema é comum	Nenhum outro achado para explicar as alterações do estado mental	Nitroprusseto ¹	Redução de 25% no decorrer de 2 a 3 h
Acidente vascular encefálico isquêmico agudo	Sinais neurológicos focais, cefaleia	A TC ou RM podem revelar área infartada ou isquêmica	Nitroprusseto ¹ (controverso)	A pressão arterial geralmente não precisa ser tratada, a não ser que seja superior a 180 a 220/110 a 120 mmHg
Hemorragia intracraniana	Cefaleia, sinais neurológicos focais	A TC ou RM mostram área hemorrágica	Nitroprusseto ¹ (controverso)	Redução de 0 a 25% no decorrer de 6 a 12 h (controverso)
Hemorragia subaracnoidea	Cefaleia	A punção lombar revela xantocromia e/ou sangue	Nimodipino	Redução de até 25% em pacientes anteriormente hipertensos, pressão sistólica de 130 a 160 mmHg para os pacientes normotensos
Lesão/traumatismo cranioencefálico agudo	Cefaleia, sinais de traumatismo externo	A TC ou RM podem revelar área de traumatismo encefálico	Nitroprusseto ¹	Redução de 25% no decorrer de 2 a 3 h (controverso)
Emergências cardiovasculares				
Infarto agudo do miocárdio	Desconforto torácico, dispneia, ansiedade	O eletrocardiograma pode revelar elevação da onda T hiperaguda; a troponina mostra-se elevada	Nitroglicerina	Cessaçao da isquemia (é necessária apenas uma redução de 5 a 10%)
Insuficiência ventricular esquerda aguda/edema pulmonar agudo	Dispneia, estertores pulmonares	A radiografia de tórax mostra redistribuição vascular pulmonar	Nitroprusseto ¹ ou nitroglicerina	Melhora na insuficiência (redução de 10 a 15%)
Dissecção aguda da aorta	Dor torácica “dilacerante”, déficit dos pulsos nas pernas	Alargamento do mediastino na radiografia de tórax, “ruptura da íntima” no ecocardiograma, TC ou RM	Betabloqueador mais nitroprusseto ¹	Pressão sistólica de 120 mmHg em 30 min (se possível)
Cirurgia vascular recente	Linhas de sutura tensas	Nenhum	Nitroprusseto ¹	Cerca de 160/100 mmHg
Epistaxe que não responde ao tamponamento	Sangramento não controlado do nariz (anterior ou posterior)	Nenhum	Nitroprusseto ¹	Para controlar o sangramento (necessária apenas uma redução de 5 a 10%)
Emergências renais				
Deterioração aguda da função renal	Nenhum é característico dessa condição	Elevação significativa do nível sérico de creatinina em relação a um nível recente	Fenoldopam	Redução de 0 a 25% da pressão arterial média no decorrer de 1 a 12 h
Hematúria (macroscópica)	Urina avermelhada ou castanha, dor no flanco	Sangue 4+ no exame de urina	Fenoldopam	Para reduzir a taxa de sangramento (redução de 0 a 10% no decorrer de 1 a 12 h)
Estados de excesso de catecolamina				
Feocromocitoma	Cefaleia, ataques de sudorese, hipotensão ortostática	Níveis elevados de metanefrinas plasmáticas e metabólitos das catecolaminas na urina; observação de massa na TC ou em imagens ponderadas em T ₂ na RM	Fentolamina	Para controlar os paroxismos e/ou sintomas

Tipo de emergência	Sinais e sintomas	Outros achados	Fármaco recomendado	Pressão arterial-alvo
Condições relacionadas com substâncias (ingestão de tiramina com inibidor da monoaminoxidase; interrupção do medicamento anti-hipertensivo; uso de fenciclidina/cocaína)	Cefaleia, alteração do nível de consciência, taquicardia (com frequência, mas nem sempre)	Nenhuma característica dessa condição	Fentolamina	É necessária apenas uma dose
Condições relacionadas com a gravidez				
Eclâmpsia/pré-eclâmpsia	Convulsões/cefaleia, edema (não é mais necessário para o diagnóstico)	Proteinúria (tira reagente ou coleta de urina de 24 h); em certas ocasiões, trombocitopenia, níveis elevados de AST ou ALT	MgSO ₄ , metildopa, hidralazina, labetalol, nifedipino	Pressão diastólica inferior a 90 mmHg, porém frequentemente mais baixa

¹Alguns médicos preferem uma infusão intravenosa de fenoldopam ou nicardipino, nenhum dos quais possui metabólitos potencialmente tóxicos ao nitroprusseto. Ocorre melhora aguda da função renal durante a terapia com fenoldopam, mas não com nitroprusseto.

TC, tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase.

► Complicações

Devido ao nível extremo da PA e existência de lesão aguda de órgãos-alvo em curso, os pacientes com emergências hipertensivas correm um risco de curto prazo muito alto de complicações cardiovasculares e renais se não forem tratados. Entretanto, o tratamento pode levar a um risco ainda maior se for realizado de modo inadequado. A complicação mais temida do tratamento de emergência hipertensiva consiste em redução da PA demasiado rápida ou para um nível muito baixo a fim de que possa ser mantida a autorregulação, o que resulta em diminuição do fluxo sanguíneo para órgãos importantes e isquemia nos leitos cardíaco, neurológico, renal ou periférico. O principal motivo por não utilizar agentes hipotensores orais de ação rápida é que podem reduzir abruptamente a PA, levando a complicações significativas (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência renal aguda).

Os pacientes com urgências hipertensivas correm risco cardiovascular muito menor do que os com emergências hipertensivas. Na atualidade, não existem dados indicando que esses se beneficiem do tratamento agudo da hipertensão; entretanto, certamente poderão ser prejudicados se o tratamento for demasiado agressivo (p. ex., cápsulas de nifedipino por via oral).

► Tratamento

Os pacientes com emergências hipertensivas são mais bem-tratados em ambiente rigorosamente monitorado (p. ex., unidade de terapia intensiva), com administração intravenosa de

fármaco de curta ação e rapidamente reversível (ver as últimas duas colunas do Quadro 45.1). O nitroprusseto de sódio é um fármaco com mais longo registro de uso, sendo muito barato; todavia, está associado a risco de toxicidade por cianeto ou tiocianato com uso prolongado ou em altas doses. Mantida a PA na faixa-alvo por várias horas (6 a 12), pode-se administrar terapia oral (com antagonista do cálcio de ação intermediária), e o medicamento de administração intravenosa ser reduzido gradualmente ou suspenso.

► Prognóstico

Sem tratamento, os pacientes com emergências hipertensivas possuem prognóstico sombrio (sobrevida média de 5 meses); em 1928 (quando o termo foi introduzido), a “hipertensão maligna” refletia um prognóstico tão sombrio quanto o dos pacientes com câncer. Porém, desde a introdução da terapia com agentes anti-hipertensivos eficazes, o prognóstico depende mais do nível das funções renal, cardíaca e neurológica na apresentação do que do nível inicial de PA. Algumas vezes, há um retorno da função renal suficiente para possibilitar a interrupção da diálise, se esta for agudamente necessária para uma emergência hipertensiva, sobretudo quando a PA é bem controlada durante o acompanhamento.

Elliott WJ: Management of hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:486. [PMID: 14594569]

Vaughan CJ *et al.*: Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411. [PMID: 10972386]

Doenças císticas do rim

46

Qi Qian, MD, e Vicente E. Torres, MD, PhD

A doença cística renal compreende uma ampla variedade de entidades mórbidas que podem ser classificadas em (1) doenças hereditárias ou adquiridas, ou (2) doenças sistêmicas ou confinadas ao rim que compartilham a característica de múltiplos cistos renais. Cada entidade difere na sua apresentação, prognóstico e tratamento.

Os cistos renais são estruturas circulares de paredes lisas, repletas de líquido, formadas pela evaginação focal dos túbulos renais. A patogenia da formação dos cistos não foi totalmente elucidada. Entretanto, foram realizados avanços notáveis nestes últimos anos. No caso das doenças renais policísticas autossômica dominante e autossômica recessiva (DRPAD e DRPAR), um quadro está começando a surgir. Os defeitos nos mecanismos sensores ciliares primários, na regulação do cálcio intracelular e no acúmulo de AMP cíclico (cAMP) celular parecem desempenhar um papel na alteração do fenótipo e das funções celulares.

Hoje, o tratamento consiste em modificação dos riscos, controle das complicações e transplante ou diálise renal. Não existe terapia definitiva para eliminar ou retardar o crescimento dos cistos. Uma melhor compreensão de sua patogenia oferece a esperança, em um futuro próximo, de corrigir as anormalidades subjacentes nas vias de formação dos cistos.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Dois cistos renais unilaterais ou bilaterais antes dos 30 anos, detectados por ultrassonografia (US) renal em pacientes com história familiar de DRPAD.
- ▶ Dois cistos em cada rim entre os 30 e 59 anos, detectados por US renal em pacientes com história familiar de DRPAD.
- ▶ Quatro ou mais cistos em cada rim depois dos 60 anos ou mais, detectados por US renal em pacientes com história familiar de DRPAD.

▶ Considerações gerais

A DRPAD constitui a doença monogênica potencialmente fatal mais comum, ocorrendo no mundo inteiro e em todas as raças, acometendo um em cada 400 a 1.000 indivíduos. Nos EUA, aproximadamente 500.000 indivíduos estão acometidos, e cerca de 2.000 começam o tratamento com hemodiálise a cada ano.

A DRPAD é uma doença transmitida como caráter autossômico dominante, sendo constituída de duas formas: a DRPAD1, causada por mutações no gene *PKD1* e responsável por 85% dos casos clínicos de DRPAD, e a DRPAD2, causada por mutações no gene *PKD2* e responsável por aproximadamente 15% dos casos. Um percentual muito pequeno de pacientes com DRPAD, com uma forma mais leve da doença não ligada a mutações nos genes *PKD1* ou *PKD2*, pode exibir uma ou mais mutações em um terceiro gene *PKD* ainda não identificado.

Além de suas manifestações renais, a DRPAD é um distúrbio multissistêmico, com manifestações císticas e não císticas extrarrenais proeminentes, como doença hepática policística e cistos em diversos sistemas orgânicos (pâncreas, membrana aracnoide, glândula pineal e vesículas seminais), aneurismas saculares intracranianos, aneurismas e dissecções da aorta torácica, aneurismas da artéria coronária, prolapso das valvas mitral e/ou tricúspide, insuficiência da valva aórtica, dilatação da raiz aórtica e, possivelmente, divertículos colônicos.

A gravidade das disfunções renais císticas é extremamente heterogênea, com variações interfamiliares e intrafamiliares significativas. Em geral, a DRPAD1 é mais grave, caracterizando-se pelo início precoce de insuficiência renal terminal (idade média de 54 anos) em comparação com a DRPAD2 (idade média de 74 anos). Os pacientes do sexo masculino com DRPAD2, quando comparados com mulheres também acometidas, tendem a desenvolver uma disfunção renal cística mais extensa, embora tenham menos doença hepática cística.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Manifestações renais — com a idade, ocorre o aumento dos cistos renais em todos os pacientes com DRPAD. A gravidade

da anormalidade estrutural correlaciona-se, em geral, com as manifestações renais, que consistem em dor, hematúria, hipertensão e disfunção renal. O aumento maciço dos rins também pode causar a compressão dos órgãos adjacentes e da veia cava inferior, levando a uma saciedade precoce, dispneia e edema dos membros inferiores.

A. HIPERTENSÃO — ocorre hipertensão (HTN) antes do início da insuficiência renal em mais de 80% dos pacientes com DRPAD. Embora a prevalência aumente com a idade, a DRPAD está associada a um início mais precoce e a uma incidência significativamente maior de HTN em comparação com os indivíduos da população geral.

A causa da HTN é multifatorial, como a ativação do sistema renina-angiotensina intrarrenal, defeitos do relaxamento vascular mediado pelo óxido nítrico derivado do endotélio, atividade simpática elevada e possíveis defeitos nas células musculares lisas vasculares diretamente associados a mutações do gene *PKD*.

O início precoce e/ou HTN não controlada constituem fatores de risco significativos para a evolução mais rápida da doença renal e a mortalidade por complicações cardíacas, como hipertrofia ventricular esquerda e doença arterial coronária. A HTN não controlada também pode agravar a cardiopatia valvar e aumentar o risco de ruptura de aneurisma intracraniano e morbidade associada à ruptura.

B. DOR — os episódios de dor aguda no flanco são comuns. As possíveis etiologias são a hemorragia de cisto, infecção, cálculo ou raramente tumor renal. O aumento maciço dos rins pode causar dor lombar mecânica. Em um pequeno grupo de pacientes, verifica-se dor crônica no flanco sem etiologia identificável, exceto pelos rins de tamanho aumentado. Esses pacientes correm risco de dependência de narcóticos e/ou analgésicos, bem como complicações relacionadas com a medicação.

C. HEMATÚRIA, HEMORRAGIA CÍSTICA E HEMORRAGIA RETROPERITONIAL — a hematúria macroscópica pode constituir o sintoma inicial, ocorrendo em até 42% dos pacientes com DRPAD, e podendo resultar de hemorragia de cisto, cálculo, infecção ou tumor renal.

Em sua maioria, as hemorragias de origem cística são auto-limitadas, desaparecendo em 2 a 7 dias. Os primeiros episódios que ocorrem em pacientes com mais de 50 anos e os que persistem por mais de 1 semana devem ser pesquisados para excluir a possibilidade de neoplasia.

Em certas ocasiões, os cistos hemorrágicos podem sofrer ruptura para o retroperitônio, causando sangramento retroperitônio, que pode ser grave, implicando risco de vida.

D. DEFEITO NA CONCENTRAÇÃO URINÁRIA — um defeito na concentração urinária, frequentemente associado a poliúria discreta, constitui a manifestação mais comum e precoce da DRPAD. Em geral, esse defeito passa despercebido, sendo bem compensado por um consumo adequado de líquidos.

E. NEFROLITÍASE — ocorre em cerca de 20% dos pacientes com DRPAD, sendo 5 vezes mais comum do que na população geral. Os cálculos são compostos, em sua maior parte, de ácido úrico e/ou oxalato de cálcio. Os cálculos de ácido úrico ocorrem

mais frequentemente na DRPAD do que nos formadores de cálculos sem DRPAD. Os fatores que podem contribuir para a litogenicidade são a estase urinária devido à arquitetura renal distorcida, hipocitratúria e baixo pH urinário (promovendo a formação de cálculos de ácido úrico). Os sinais e sintomas de nefrolitíase assemelham-se aos dos pacientes sem DRPAD que formam cálculos.

F. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO OU CISTOS — não se sabe ao certo se as infecções do trato urinário ocorrem mais frequentemente em pacientes com DRPAD, porém o risco de infecções complicadas se mostra claramente maior. As infecções consistem em cistite, pielonefrite, infecção de cistos renais e abscessos perinéfricos, ocorrendo mais frequentemente nas mulheres do que nos homens. Os principais patógenos observados são a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* e outras espécies de Enterobacteriaceae. Os sinais e sintomas consistem em polaciúria e urgência no caso de cistite; febre, calafrios, náuseas, vômitos e dor no flanco na pielonefrite, infecção de cistos renais e abscessos perinéfricos.

G. INSUFICIÊNCIA RENAL — a DRPAD1 está associada a um início de doença renal terminal que ocorre 20 anos antes em comparação com aquele da DRPAD2. Quando a depuração renal começa a declinar, diminui de modo linear, em uma velocidade de aproximadamente 5,0 a 6,4 mL/min/ano. Fatores tanto genéticos quanto ambientais desempenham um papel na progressão da doença renal. Entre os pacientes com DRPAD1, a localização da mutação *PKD1* pode influenciar o desfecho renal. Foi constatado que as mutações localizadas na primeira metade do gene *PKD1* (região 5') estão associadas a um início ligeiramente mais precoce de insuficiência renal em comparação com as mutações localizadas na segunda metade do gene (região 3').

São outros fatores de risco que indicam um desfecho renal sombrio o sexo masculino, traço falciforme, diagnóstico de DRPAD antes dos 30 anos, primeiro episódio de hematúria macroscópica antes dos 30 anos, hipertensão antes dos 35 anos, hiperlipidemia, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e tabagismo.

Os sinais e sintomas de insuficiência renal na DRPAD, que começam a aparecer quando a taxa de filtração glomerular diminui para menos que 30 a 40 mL/min/1,73 m², refletem os da insuficiência renal crônica sem DRPAD.

2. Manifestações extrarrenais

A. DOENÇA POLICÍSTICA HEPÁTICA (DPH) — constitui a manifestação extrarrenal mais comum da DRPAD. Os cistos hepáticos originam-se de pequenos grupos de ductulos biliares intralobulares circundados por tecido fibroso, denominados microhamartomas biliares, e de glândulas peribiliares. A ocorrência de DPH na DRPAD aumenta com a idade, de 0% em crianças com DRPAD até 20% na terceira década de vida e mais de 75% na sétima década. As mulheres, particularmente aquelas com múltiplas gestações e/ou uso de contraceptivos orais ou terapia de reposição estrogênica, tendem a apresentar um início mais precoce e DPH mais grave.

Em sua maioria, os pacientes com DPH são assintomáticos. Quando ocorrem, os sintomas resultam habitualmente de efeito

expansivo ou complicações relacionadas com cistos, como hemorragia, ruptura ou infecção císticas. As funções de síntese hepáticas mostram-se preservadas, visto que, apesar de um grau até mesmo significativo de comprometimento hepático cístico, a quantidade total de parênquima hepático não afetado não está reduzida.

Os sintomas associados ao efeito expansivo consistem em dispneia, ortopneia, saciedade precoce, refluxo gastresofágico, dor lombar mecânica, prolapso uterino, fratura de costelas e, nos casos graves, atraso do crescimento. Em casos raros, um fígado cístico com aumento maciço pode causar a obstrução do trato de saída venoso hepático, da veia porta e/ou do duto biliar ou da veia cava inferior. Esses pacientes podem desenvolver hipertensão portal, varizes esofágicas e/ou gástricas, ascite e, raramente, icterícia obstrutiva.

A hemorragia e a ruptura dos cistos hepáticos podem manifestar-se na forma de dor abdominal, compressão extrínseca dos dutos biliares e elevação das enzimas hepáticas. Raramente, os cistos podem sofrer ruptura no peritônio bem como causar ascite aguda e hemoperitônio potencialmente fatal.

Os pacientes com infecção de cistos hepáticos podem apresentar febre, calafrios, dor abdominal alta localizada, leucocitose e elevação dos níveis de fosfatase alcalina. Com frequência, verifica-se bacteriemia. Os principais patógenos são da família Enterobacteriaceae.

B. ANEURISMAS INTRACRANIANOS E OUTRAS MANIFESTAÇÕES VASCULARES — a incidência dos aneurismas intracranianos (AIC) e da ruptura de AIC na DRPAD exhibe um aumento de 5 a 10 vezes em comparação com a observada na população geral. A ocorrência familiar é evidente. Os pacientes com história familiar de AIC ou hemorragia subaracnoidea (HSA, que constitui a consequência da ruptura de AIC), apresentam uma incidência dos AIC de 21% *versus* 6% naqueles sem história familiar.

Em sua maioria, os AIC associados à DRPAD são pequenos (< 7 mm de diâmetro) e localizam-se na circulação anterior (aproximadamente 90%). Embora tenham sido comparados com aneurismas esporádicos, os AIC na DRPAD sofrem ruptura em uma idade média mais jovem (39 *versus* 51 anos).

O risco de ruptura de AIC (extrapolado do International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) depende do tamanho e da localização dos AIC, bem como de o paciente ter apresentado ou não um ou mais episódios anteriores de HSA.

O risco anual de ruptura é inferior a 0,1% para os AIC da circulação anterior de tamanho pequeno (< 7 mm de diâmetro) em pacientes sem história pregressa de HSA. O risco é maior para os AIC que tenham mais que 7 mm de diâmetro ou se localizem na circulação posterior, ou em pacientes com história pregressa de HSA.

Os AIC que não sofrem ruptura são geralmente assintomáticos. Em raras ocasiões, os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos focais, como paralisia de nervos cranianos ou convulsões, devido à compressão local. A ruptura de AIC ou os AIC rotos tipicamente manifestam-se através de sintomas proeminentes, como episódios de início súbito de cefaleia intensa ou cefaleia de qualidade diferente da apresentada anteriormente. A dor pode irradiar-se para as regiões occipital e cervical, e ser

acompanhada de rigidez da nuca. Outros sintomas associados consistem em náuseas, vômitos, fotofobia, paralisia de nervos cranianos, convulsões, letargia e coma.

Outras manifestações vasculares observadas com mais frequência (um aumento aproximado de 10 vezes) na DRPAD consistem em dissecções das partes torácica da aorta e arterial cervicocéfálica, dolicoectasia arterial intracraniana e aneurismas da artéria coronária. Os sinais e sintomas destas complicações assemelham-se aos observados em pacientes sem DRPAD.

C. DOENÇA CARDÍACA VALVAR — as doenças cardíacas valvares ocorrem mais frequentemente em pacientes com DRPAD do que nos familiares não acometidos ou na população geral. O prolapso da valva mitral é a cardiopatia valvar mais comum, que pode ser detectada por ecocardiografia em até 20% dos pacientes com DRPAD. Outras doenças cardíacas valvares mais frequentes consistem em insuficiência mitral, insuficiência tricúspide, prolapso da valva tricúspide e insuficiência aórtica frequentemente associada à dilatação da raiz aórtica. Os sintomas variam desde palpitações assintomáticas ou episódicas até, em raros casos, insuficiência cardíaca congestiva. Quando um sopro cardíaco é audível, indica-se a profilaxia com antibióticos para a endocardite bacteriana subaguda.

D. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAI — apesar da ocorrência frequente de hiperplasia e adenomas microscópicos na patologia renal, a incidência global do carcinoma renal na DRPAD não se mostra maior. Entretanto, quando ocorre, o câncer renal tende a acometer pacientes mais jovens (com idade média de 45 *versus* 55 anos na população geral), ser multifocal e apresentar características sarcomatoides de alto grau.

B. Achados laboratoriais

1. Patologia renal — em nível macroscópico, vários cistos esféricos de tamanho variável são evidentes, encontrando-se uniformemente distribuídos tanto no córtex quanto na medula. O rim aumentado conserva o seu formato reniforme. Todavia, os sistemas tubulares renais ficam distorcidos a ponto de não ser possível o seu reconhecimento.

Em nível microscópico, são observadas anormalidades significativas em pacientes com insuficiência renal leve, tais como fibrose intersticial frequentemente associada à infiltração de células inflamatórias, hiperplasia epitelial tubular associada à hiperplasia polipoide ou não polipoide plana e adenoma microscópico, além de esclerose avançada dos vasos pré-glomerulares, incluindo tanto arteríolas aferentes quanto artérias interlobulares, cujo comprometimento é mais grave em comparação com o dos pacientes sem DRPAD com o mesmo grau de insuficiência renal.

2. Patologia hepática — em nível macroscópico, os cistos variam desde os com o tamanho de uma cabeça de alfinete até os de dimensões enormes; tendem a agrupar-se e poupar segmentos do parênquima hepático desprovido de doença.

Em nível microscópico, as paredes dos cistos mostram-se delgadas e revestidas por uma única camada de células planas ou cuboides de origem biliar. Com frequência, são observados micro-hamartomas biliares em associação a cistos em cortes seriados. Os cistos derivados das glândulas peribiliares podem causar a compressão extrínseca dos dutos biliares.

3. Anormalidades urinárias — consistem em redução da concentração máxima de urina, hipocitratúria e baixo pH urinário, hematúria microscópica ou macroscópica e proteinúria leve a moderada.

C. Exames de imagem

Embora a ultrassonografia (US) renal seja eficaz para a triagem da doença renal policística (DRP), só fornece definição anatômica limitada. A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) contrastada podem avaliar, de modo acurado, o volume dos rins e cistos, bem como o parênquima renal preservado. A TC sem o uso de meio de contraste intravenoso mostra-se sensível para detectar e localizar os cálculos renais (como os cálculos de ácido úrico) e hemorragias (Fig. 46.1). Tanto a TC quanto a RM detectam neoplasias renais com sensibilidade semelhante. A RM é frequentemente preferida, visto que se pode evitar a administração intravenosa de meio de contraste nefrotóxico.*

Para identificar cistos hepáticos infectados, a combinação de TC com contraste ou RM e cintigrafia nuclear pode ser útil. A TC ou RM podem mostrar paredes císticas espessadas, maior densidade do conteúdo cístico e níveis hidroaéreos. Apesar de ser limitada pela sua definição anatômica imprecisa, a cintigrafia nuclear, como a cintigrafia com leucócitos marcados com In^{111} , pode ajudar a localizar os cistos infectados. O diagnóstico definitivo depende da identificação positiva do micro-organismo no líquido cístico obtido por aspiração.

A angiografia por TC ou RM constitui o exame de escolha para a detecção de AIC, possuindo uma sensibilidade estimada de mais que 90% para detectar aneurismas de 3 mm mais ou menos de diâmetro. Com cortes finos, a TC não contrastada constitui o exame de escolha inicial para a identificação de HSA. A hemorragia aparece como áreas de maior densidade. Se o resultado da TC for inconclusivo e a suspeita clínica alta, deverá ser efetuada uma punção lombar para estabelecer o diagnóstico.

► Diagnóstico diferencial

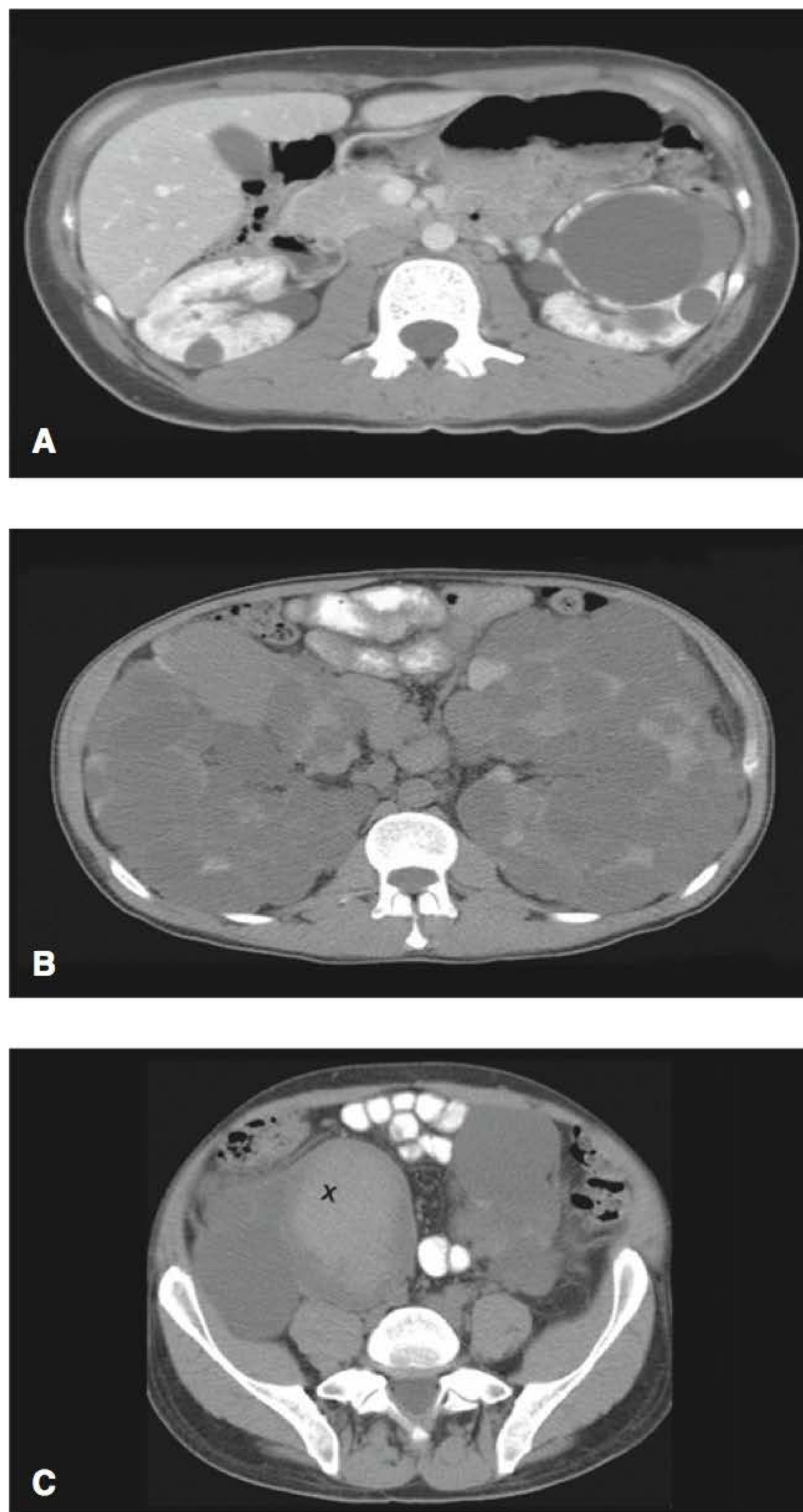
As doenças císticas renais podem constituir uma seqüela de muitas doenças sistêmicas, que deve ser levado em consideração, particularmente quando a apresentação global do paciente é atípica de DRPAD. O diagnóstico correto depende da identificação cuidadosa de manifestações extrarrenais que tipicamente não estejam associadas à DRPAD.

A DRPAD deve ser diferenciada da DRPAR, da doença renal cística adquirida (DRCA), dos cistos simples múltiplos, da doença renal glomerulocística, do complexo da esclerose tuberosa e da doença de von Hippel-Lindau. As características que distinguem a DRPAD dessas condições estão delineadas no Quadro 46.1.

► Tratamento

Na atualidade, não se dispõe de modalidade alguma de tratamento definitivo para deter a progressão da doença cística ou induzir à regressão dos cistos. A modificação dos fatores de risco,

*N.R.T.: o gadolínio (meio de contraste da RM) deve ser evitado em casos de insuficiência renal devido ao risco de causar fibrose sistêmica.



▲ **Fig. 46.1** Doença renal policística autossômica dominante. **A:** TC contrastada em mulher de 26 anos com doença renal policística no estágio inicial. Observar um cisto dominante no rim esquerdo. **B:** TC sem contraste em homem de 42 anos com doença cística avançada e aumento renal bilateral. Observar os inúmeros cistos renais, muitos dos quais hiperdensos (hemorrágicos ou com alto conteúdo de proteína). **C:** O polo inferior do rim direito da mesma paciente em **(B)** contém um grande cisto com densidade aumentada e heterogênea, representando coágulos (marcados pelo X) e hemorragia recente.

a detecção precoce e o tratamento das complicações da DRPAD, bem como evitar os agentes potencialmente nefrotóxicos constituem as bases do tratamento visando limitar a morbidade e a morte prematura.

Quadro 46.1 Características distintivas da doença renal policística autossômica dominante

Doença	Modo de herança	Características extrarrenais	Manifestações renais
DRPAD	AD	Início precoce de HTN no adulto; dor no flanco; hematúria macroscópica; aumento hepático policístico; HSA	Defeito na concentração de urina; aumento renal cístico bilateral; os cistos surgem do córtex e da medula; nefrolitíase; insuficiência renal com progressão da doença cística
DRPAR	AR	“Fenótipo de Potter” infantil; HTN infantil; hipertensão portal; varizes esofágicas e gástricas; hiperesplenismo	Rins de tamanho grande; dilatação fusiforme bilateral dos dutos coletores; defeito na concentração da urina; insuficiência renal crônica
DRCA	Não herdada	Insuficiência renal de longa duração; risco de câncer renal	Rins de tamanho normal ou pequenos; os cistos surgem do córtex; calcificação da parede cística, cistadenomas papilares e câncer renal
Doença renal glomerulocística	AD (alguns casos)	Grupo heterogêneo de doenças	Os cistos surgem da cápsula de Bowman
Cistos renais simples	Não herdados	Associados ao envelhecimento	Identificados de modo incidental
Complexo da esclerose tuberosa (CET)	AD	Lesões cutâneas proeminentes; SNC: astrocitomas das células gigantes e tuberosidades corticais; rabdomiomas cardíacos; linfangioleiomiomatose pulmonar	Cistos; angiomiolipomas renais; carcinomas renais (raros)
Doença de von Hippel-Lindau (VHL)	AD	Ausência de lesões cutâneas; hemangioblastomas da retina e do SNC; feocromocitomas; cistos pancreáticos	Cistos; carcinomas de células renais (comuns)
Síndrome orofacial tipo 1	Dominante ligada ao X	Língua bífida e fenda palatina; raiz do nariz larga; anormalidades dos dedos	Cistos (podem assemelhar-se à DRPAD)
Doença cística medular	AD	Hiperuricemia	Início da insuficiência renal no adulto
Nefronoftise	AR	Degeneração da retina (retinite pigmentosa)	Início da insuficiência renal na infância ou adolescência
Rim em esponja medular	Habitualmente não familiar		Calcificações papilares e cálculos renais; taxa de filtração glomerular normal

DRPAD, doença renal policística autossômica dominante; DRPAR, doença renal policística autossômica recessiva; DRCA, doença renal cística adquirida, AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; HTN, hipertensão; HSA, hemorragia subaracnoide; SNC, sistema nervoso central.

A. Recomendações dietéticas e instruções ao paciente

Em geral, recomenda-se uma dieta com baixo teor de sal (< 90 mEq/dia) e colesterol (< 200 mg/dia), rica em fibras e com proteína de 0,8 g/kg do peso corporal ideal/dia. O paciente deve ser incentivado a evitar ou, pelo menos, limitar o consumo de bebidas cafeinadas a uma a duas porções por dia, visto que os estudos *in vitro* realizados sugerem que a cafeína estimula a secreção de líquido mediada pelo cAMP pelas células de revestimento dos cistos, o que pode promover o crescimento do cisto. Deve-se ressaltar a importância do abandono do tabagismo, visto que ele está associado ao declínio mais rápido da função renal e maior risco de ruptura de AIC.

Os pacientes devem ser informados e ficar atentos quanto à ocorrência de manifestações associadas à DRPAD, visto que a sua detecção e tratamento precoces podem melhorar o desfecho global da doença.

B. Hipertensão

O melhor esquema anti-hipertensivo para esta população de pacientes ainda não está claramente definido. Na maioria dos pacientes, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) são bem tolerados e eficazes. Quando necessário, podem-se acrescentar β -bloqueadores ou α/β -bloqueadores combinados, um agonista α -adrenérgico central, bloqueadores dos canais de cálcio ou um diurético tiazídico em dose baixa (6,25 a 12,5 mg/dia) para otimizar o controle da pressão arterial.

Os β -bloqueadores são indicados quando os pacientes apresentam dilatação da raiz da aorta ou taquicardia supraventricular associada ao prolapso da valva mitral. Deve-se evitar o uso de diuréticos em altas doses, visto que podem reduzir o fluxo sanguíneo renal e desencadear episódios de gota aguda.

C. Dor no flanco

Os agentes não opioides são preferidos para o controle da dor. Os analgésicos narcóticos são reservados para o tratamento dos episódios agudos e graves de exacerbação da dor. É preciso ter o cuidado de identificar a etiologia subjacente e tratar as causas passíveis de correção, como infecção, cálculo renal ou tumor. Deve-se evitar o uso prolongado de analgésicos potencialmente nefrotóxicos, como a combinação de analgésicos ou agentes anti-inflamatórios não esteroides.

A dor crônica clinicamente significativa pode ser tratada com antidepressivos tricíclicos após as causas corrigíveis serem excluídas e/ou tratadas. O bloqueio dos nervos esplâncnicos com anestésicos locais ou esteroides pode proporcionar alívio prolongado da dor em alguns casos, constituindo uma terapia adjuvante.

Deve-se considerar a descompressão do cisto quando as medidas conservadoras falham. A aspiração do cisto, seguida de esclerose, e a descompressão cirúrgica ou laparoscópica dos cistos constituem opções efetivas.

Para os pacientes com poucos cistos dominantes que supostamente provocam dor, a aspiração dos cistos, seguida de esclerose com álcool (sob a orientação da US ou TC), pode ser realizada por um radiologista intervencionista, sendo o procedimento tanto diagnóstico quanto terapêutico. As complicações menores são hematúria microscópica, dor localizada e febre transitória. As complicações graves, observadas principalmente após a aspiração dos cistos de localização central, são raras, consistindo em pneumotórax, hematoma perirrenal, fistula arteriovenosa, urinoma e infecções.

No caso dos pacientes com grande número de cistos que contribuem para a dor, a fenestração laparoscópica ou cirúrgica dos cistos pode ser eficaz em 80 a 90% dos casos 1 ano após a cirurgia. Sessenta a 80% apresentam alívio persistente da dor por 2 anos ou mais. Os procedimentos laparoscópicos ou retroperitônicos têm uma recuperação mais rápida e menos complicada em comparação com os da cirurgia aberta. Uma contraindicação relativa consiste na realização anterior de cirurgia abdominal com possíveis aderências.

Outras modalidades tentadas são a desnervação renal laparoscópica combinada com fenestração dos cistos, nefrectomia laparoscópica ou retroperitoneal e embolização da artéria renal para pacientes com insuficiência renal terminal.

D. Hemorragia cística

Em sua maioria, as hemorragias císticas são autolimitadas, respondendo ao tratamento conservador, como repouso no leito, analgésicos e consumo adequado de líquidos para evitar a obstrução por coágulos sanguíneos urinários. Raramente, o sangramento pode ser grave, com formação de hematoma subcapsular ou retroperitoneal, queda da concentração de hemoglobina e, nos casos graves, instabilidade hemodinâmica. Esses pacientes devem ser hospitalizados para investigação por TC ou angiografia, reanimação de volume com transfusão, se necessário, e, para os casos de sangramento refratário, embolização arterial ou cirurgia.

E. Infecção do trato urinário e parênquima/cisto renal

O tratamento imediato da uretrite ou cistite sintomáticas com agente antimicrobiano oral é crucial para evitar a disseminação

retrógrada para o parênquima e/ou cistos renais. Os agentes de escolha consistem em antimicrobianos altamente lipofílicos, como sulfametoxazol-trimetoprima, fluoroquinolonas ou, raramente, cloranfenicol. Quando disponíveis, os resultados das hemoculturas e culturas de urina também devem orientar a escolha dos agentes antimicrobianos. Os episódios agudos de infecção parenquimatosa ou cística exigem habitualmente uma terapia parenteral inicial.

Se a infecção cística persistir após 1 a 2 semanas de tratamento, deverá ser considerada a drenagem percutânea ou cirúrgica. Se a febre sofrer recidiva após a interrupção dos antibióticos será necessário proceder a uma reavaliação para excluir determinadas complicações, como obstrução, abscesso perinéfrico ou cálculo. Quando nenhuma complicação puder ser identificada, poderá ser necessário um tratamento prolongado (de vários meses) para erradicar a infecção.

F. Nefrolitíase

Os princípios do tratamento dos cálculos para os pacientes com DRPAD são idênticos aos dos pacientes com cálculos idiópáticos. O citrato de potássio constitui um tratamento apropriado para as três principais causas de cálculos na DRPAD: litíase de ácido úrico, litíase de oxalato de cálcio hipocitrátúrica e defeitos na acidificação distal. Para os episódios de litíase aguda, o tratamento consiste na administração parenteral de líquidos, analgésicos e, quando indicado, litotripsia ou procedimentos urológicos.

G. Insuficiência Renal

1. Diálise — em geral, os pacientes com DRPAD toleram a diálise tão bem ou melhor do que os pacientes com insuficiência renal de outras etiologias, que se deve, possivelmente, à maior produção endógena de eritropoietina e às concentrações sanguíneas mais elevadas de hemoglobina. Raramente, a hemodiálise pode ser complicada por episódios de hipotensão intradialítica devido à compressão da veia cava inferior causada por cistos no rim direito de localização medial ou por cistos hepáticos, problema que pode ser tratado de modo efetivo através de aspiração ou ressecção dos cistos.

A diálise peritoneal também pode ser realizada com segurança em pacientes com DRPAD, embora exista maior risco de hérnias inguinal e umbilical.

2. Transplante — constitui o tratamento de escolha para os pacientes com DRPAD e insuficiência renal terminal. Não foi observada diferença na sobrevida do paciente ou do enxerto pós-transplante entre pacientes com e sem DRPAD. As complicações relacionadas com a DRPAD, como prolapso da valva mitral, ruptura de aneurisma aórtico e infecção de cistos hepáticos ou renais, não são afetadas adversamente pelo transplante renal ou pela imunossupressão pós-transplante.

A nefrectomia do rim cístico pré-transplante não é rotineiramente realizada, visto que os rins originais contribuem para a manutenção da concentração de hemoglobina no pós-operatório, e, no caso de fracasso agudo de aloenxerto, os rins originais podem ajudar no controle hídrico. Todavia, a nefrectomia pré-transplante é indicada ao paciente com história de infecção de cistos, hemorragias císticas frequentes, hipertensão grave ou aumento maciço e sintomático dos rins.

H. Doença policística hepática

Os casos de doença policística hepática (DPH) são, em sua maioria, assintomáticos, não necessitando de tratamento. Os estrogênios, incluindo tanto os contraceptivos orais quanto a terapia de reposição estrogênica, podem contribuir para o aumento dos cistos, devendo ser interrompidos se o risco de crescimento dos cistos ultrapassar o benefício da estrogênioterapia.

Quando ocorrerem sintomas devido à compressão pelos cistos, a terapia deverá ser direcionada para reduzir os volumes cístico e hepático. As opções consistem em (1) aspiração percutânea dos cistos e esclerose, quando alguns cistos dominantes produzirem sintomas, (2) fenestração laparoscópica para um número limitado de grandes cistos sintomáticos, (3) hepatectomia parcial cirúrgica e fenestração quando os sintomas forem causados por fígado cístico volumoso, em que não é possível realizar tratamento percutâneo ou laparoscópico, e, raramente, (4) transplante de fígado se o comprometimento cístico for extenso, refratário a outros tratamentos e não ressecável.

Quando houver a suspeita de infecção cística, deverá ser realizada aspiração percutânea para confirmar o diagnóstico. A combinação de antibioticoterapia durante pelo menos 6 semanas e drenagem percutânea dos cistos é necessária para erradicar a inflamação. O combinado sulfametoxazol-trimetoprima e as fluoroquinolonas possuem uma boa penetração nos cistos e mostram-se eficazes contra os patógenos típicos. Os resultados da cultura do líquido cístico devem ser utilizados para orientar a escolha dos agentes antimicrobianos.

I. Aneurismas intracranianos

Para os aneurismas intracranianos (AIC) sintomáticos ou que sofreram ruptura, o tratamento consiste em clipagem cirúrgica do AIC ou, recentemente, *coiling** endovascular. O reconhecimento precoce e a consulta neurocirúrgica urgente são fundamentais, visto que a ruptura do AIC está associada a elevada taxa de morbidade grave e mortalidade combinada (50%), e o seu tratamento no momento oportuno pode melhorar o desfecho.

Para os AIC assintomáticos, dependendo do risco de ruptura, as opções de tratamento consistem em observação com prevenção dos riscos e intervenção, consistindo em clipagem cirúrgica e *coiling* endovascular.

Para os AIC da circulação anterior com menos de 7 mm de diâmetro em pacientes sem história de ruptura de aneurisma, indicam-se a observação e o acompanhamento (inicialmente, em intervalos de 6 meses e, em seguida, a cada ano) com o controle agressivo da pressão arterial e abandono do tabagismo. Para os AIC de maior tamanho e de localização posterior, bem como para aqueles em pacientes com história pregressa de HSA, a escolha do tratamento depende da idade do paciente, presença de comorbidades, experiência da instituição local e proficiência dos médicos. Os benefícios da intervenção devem ser avaliados em função das complicações associadas à sua realização.

* N.E.: alça em forma espiralada feita de fios usada para embolizar ou obstruir uma artéria.

A triagem pré-sintomática de AIC habitualmente não é recomendada aos pacientes portadores de DRPAD sem história familiar de AIC, sendo indicada para aqueles com história familiar de HSA, ocupação de alto risco, como pilotos, ou antes de cirurgias eletivas de grande porte com instabilidade hemodinâmica antecipada. A triagem também deve ser efetuada para os pacientes que apresentam ansiedade significativa em relação à ocorrência de AIC.

Everson GT *et al.*: Management of polycystic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7(1):19. [PMID: 15701294]

Ong AC: Molecular pathogenesis of ADPKD; the polycystic complex gets complex. *Kidney Int* 2005;67:1234. [PMID: 15780076]

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Padrão de transmissão recessivo; consanguinidade parental.
- Apresentação no período neonatal e no lactente: oligodrômio, fenótipo de Potter, hipoplasia pulmonar e grandes rins ecogênicos, com pouca diferenciação corticomedular.
- Apresentação em crianças de mais idade e adolescentes: fibrose portal e maior ecogenicidade hepática, hepatosplenomegalia, dilatação dos dutos intra-hepáticos e rim esponjoso medular (REM) e cistos renais.

Considerações gerais

A DRPAR, uma doença de herança recessiva — com incidência aproximada de um em 20.000 nascimentos vivos —, é causada por mutações do gene *PKHD1*. Afeta todos os grupos raciais e étnicos e constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade neonatais e infantis.

Em sua forma grave, os rins aumentados da DRPAR podem ser detectados durante o período fetal ou o perinatal. Vinte a 30% desses pacientes não sobrevivem além da lactância. Para os que sobrevivem no período neonatal, 20 a 45% evoluem para a insuficiência renal terminal entre os 15 a 20 anos.

Diferente da DRPAD, a DRPAR possui um padrão mais restrito de apresentação, limitando-se as anormalidades observadas principalmente aos rins e trato biliar. A maioria dos pacientes apresenta-se na lactância com sintomas proeminentes de angústia respiratória devido à hipoplasia pulmonar (fenótipo de Potter) em consequência do oligodrômio e a um movimento diafragmático restrito pelo aumento maciço dos rins (Fig. 46.2). Alguns pacientes têm sintomas menos proeminentes e manifestam a doença de forma mais tardia na infância ou adolescência, com fibrose periportal e hipertensão portal, porém com comprometimento renal menos grave.

O diagnóstico pré-natal é estabelecido pela US com 20 semanas ou mais de gestação. Entretanto, alguns rins com DRPAR



▲ **Fig. 46.2** Doença renal policística autossômica recessiva. RM ponderada em T₂ coronal de paciente de 1 ano com DRPAR. Observa-se o aumento maciço dos rins com contorno lobular reniforme.

podem não exibir anormalidades ultrassonográficas até o final do terceiro trimestre. Por conseguinte, US renal normal no segundo ou no início do terceiro trimestre não pode excluir a possibilidade de DRPAR. Na atualidade, dispõe-se de uma análise das mutações.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Neonatal e lactância — os lactentes com DRPAR podem apresentar o fenótipo de Potter: hipoplasia pulmonar que leva à insuficiência pulmonar; características faciais específicas, como hipertelorismo ocular, canto interno do olho proeminente, nariz adunco e grandes orelhas de baixa implantação; e contraturas da coluna e dos membros. A insuficiência pulmonar com angústia respiratória constitui a primeira manifestação e a causa primária de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. Os rins são grandes e palpáveis. Ocorre comprometimento da função renal na maioria desses pacientes. A poliúria e os defeitos tubulares renais podem ser proeminentes, podendo levar à desidratação, depleção de volume e acidose metabólica, particularmente quando os pacientes encontram-se em condições de estresse concomitantes, como infecção, ingestão oral deficiente e/ou diarreia. A hipertensão ocorre em até 80% desses pacientes, podendo ser grave.

2. Infância e adolescência — as principais manifestações nesse estágio podem estar relacionadas com a disgenesia biliar causada pela remodelagem insuficiente do sistema biliar intra-hepático primitivo (placa ductal), resultando em fibrose hepática congênita e dilatação dos dutos biliares intra-hepáticos (doença de

Caroli). Os hepatócitos não são afetados. As sequelas clínicas da hipertensão portal consistem em varizes esofágicas e/ou gástricas bem como sangramento de varizes e citopenia devido ao hiperesplenismo. A doença renal pode ser leve. Podem-se detectar casualmente ectasia dos dutos coletores papilares e cistos renais. Em alguns casos, pode haver desenvolvimento de insuficiência renal crônica.

3. Colangite — a colangite ascendente pode ocorrer em qualquer idade, particularmente em pacientes com dilatação significativa dos dutos biliares intra-hepáticos. As manifestações consistem em febre, dor abdominal no quadrante superior direito, leucocitose, elevação das enzimas hepáticas e sepse por bactérias Gram-negativas.

4. Insuficiência renal terminal — a deficiência de crescimento, anemia e osteodistrofia constituem apresentações associadas à insuficiência renal terminal.

B. Achados laboratoriais

1. Patologia renal — em nível macroscópico, os rins de um lactente ou criança se mostram aumentados com configuração reniforme. Pequenos cistos (1 a 2 mm) são visíveis sobre a superfície da cápsula renal. Ao exame microscópico, a ectasia dos dutos coletores é proeminente. Os dutos coletores com ectasia são fusiformes, seguem um trajeto radial através do córtex e permanecem conectados ao sistema tubular. A junção corticomedular não se mostra claramente demarcada.

Com a idade, o tamanho global dos rins diminui. Verifica-se o desenvolvimento de cistos macroscópicos, e a fibrose intersticial torna-se mais proeminente. Nesse estágio, pode ser difícil diferenciar a aparência dos rins daquela da DRPAD.

2. Patologia hepática e exames funcionais — em nível macroscópico, o tamanho do fígado pode se mostrar normal ou aumentado. Em nível microscópico, verificam-se graus variáveis de dilatação biliar e fibrose portal em todos os pacientes com DRPAR. A fibrose progride com o avanço da idade. Como os hepatócitos não são afetados, as funções de síntese do fígado, como os níveis séricos de transaminase e albumina, mantêm-se nos limites normais.

C. Exames de imagem

A US mostra-se útil à avaliação de lactentes e outras crianças com suspeita de DRPAR. O aumento simétrico bilateral dos rins com maior ecogenicidade e perda da diferenciação corticomedular é típico. Costuma haver pequenos microcistos tubulares de 2 a 5 mm. Com o avanço da idade, os rins diminuem de tamanho e aumentam na sua ecogenicidade. Macroscistos com mais de 1 cm de diâmetro podem tornar-se proeminentes. Na US, esses achados são indistinguíveis dos da DRPAD. A US também é efetiva para avaliar o grau de comprometimento hepatobiliar na DRPAR. Com a evolução da fibrose periportal, a ecotextura hepática torna-se grosseira, e a dilatação biliar com espessamento das paredes dos dutos pode ser proeminente.

A TC do fígado e dos rins mostra-se útil para definir a extensão das doenças hepática e renal. Todavia, seu valor é limitado pela necessidade de meio de contraste intravenoso, que pode ser

prejudicial para os rins enfermos. Uma avaliação por RM pode ser de grande utilidade nessas circunstâncias.* A RM é excelente para avaliar o tamanho dos rins e dos cistos, bem como o número e a extensão das anormalidades biliares.

► Diagnóstico diferencial

A DRPAR deve ser diferenciada da DRPAD de início na infância, da doença renal glomerulocística e da nefronoftise. O Quadro 46.1 fornece uma lista de características que podem ajudar a diferenciar a DRPAR de outras doenças renais císticas. Além disso, diversos distúrbios congênitos sindrômicos, como a síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Bardet-Biedl ou distrofia torácica asfíxica, podem exibir a combinação de anormalidades renais e fibrose hepática — condições que, todavia, podem ser facilmente diferenciadas, visto que estão associadas a outros defeitos congênitos múltiplos não encontrados na DRPAR.

► Tratamento

Com frequência, é necessária uma equipe de tratamento composta de intensivistas, nefrologistas, gastroenterologistas, equipe de enfermagem especializada, nutricionistas, assistentes sociais e, por vezes, psiquiatras para fornecer cuidados abrangentes aos recém-nascidos e a outras crianças com DRPAR, bem como oferecer apoio às famílias, que podem sofrer de estresse psicossocial grave.

A. Hipoplasia pulmonar

O suporte respiratório agressivo com quaisquer medidas necessárias é de suma importância. A ventilação mecânica e/ou a nefrectomia (para fornecer o espaço para a ventilação) podem ser necessárias para os casos refratários graves.

B. Hipertensão

Os IECA e BRA são habitualmente efetivos para o tratamento da hipertensão nesses pacientes; e, conforme a situação clínica, podem ser acrescentados α/β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos.

C. Poliúria por defeito de concentração

Por um defeito na concentração de urina, estes pacientes são suscetíveis à desidratação, particularmente durante episódios de doença febril aguda. Por isso, deve-se dispensar uma atenção especial a tal problema, precisando ser administrados líquidos de manutenção para evitar a sua ocorrência.

D. Insuficiência renal terminal

Tanto a hemodiálise quanto a diálise peritoneal têm sido realizadas com sucesso em pacientes portadores de DRPAR com insuficiência renal terminal. O transplante renal deve ser preferido à diálise, visto que um transplante bem-sucedido melhora

a sobrevida do paciente e evita o retardo do crescimento e a osteodistrofia. A nefrectomia pode ser indicada para rins maciçamente aumentados a fim de acomodar o aloenxerto renal, e a esplenectomia para os casos graves de hiperesplenismo com leucopenia e trombocitopenia.

E. Complicações da fibrose hepática e hipertensão portal

A colangite bacteriana deve ser imediatamente diagnosticada e tratada com antibióticos apropriados. A US abdominal periódica e a endoscopia alta podem ser necessárias para avaliar o grau de hepatosplenomegalia e varizes. A prevenção primária da hemorragia de varizes com β -bloqueadores ou a esclerose endoscópica das varizes ou ligadura podem ser úteis para evitar os episódios hemorrágicos agudos. O *shunt* portossistêmico também pode ser útil em casos selecionados. O transplante de fígado, incluindo transplante de fígado de doador vivo, é indicado aos pacientes com complicações hepáticas graves.

Bergmann C *et al.*: PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004;23(5):453. [PMID: 15108277]

COMPLEXO DE ESCLEROSE TUBEROSA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Múltiplos tubérculos corticais na RM (são necessários mais de dois para o diagnóstico).
- Linhas de migração radial na RM da cabeça (são necessárias mais de três para o diagnóstico).
- Nódulos subependimais ou astrocitomas de células gigantes (são necessários mais de dois para o diagnóstico).
- Hamartomas retinianos astrocíticos (são necessários mais de dois para o diagnóstico).
- Angiofibromas faciais ou placas fibrosas na testa (são necessários mais de dois para o diagnóstico).
- Fibroma ungueal (são necessários mais de dois para o diagnóstico).
- Rabdomiomas cardíacos (feto, lactente ou outra criança).
- Múltiplos cistos renais e angiomiolipomas ou carcinoma de células renais.
- Ver o Quadro 46.2 para os critérios diagnósticos.

► Considerações gerais

O complexo de esclerose tuberosa (CET) é uma doença hereditária autossômica dominante que afeta um em 6.000 indivíduos e que pode ser causada por mutações nos genes *TSC1* (cromossomo 9) ou *TSC2* (cromossomo 16). Mutações *TSC de novo* (que ocorreram recentemente), em que aproximadamente 66% consistem em mutações *TSC2*, são responsáveis por 66% dos casos

* N.R.T.: no entanto, o gadolínio não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal.

Quadro 46.2 Características do complexo de esclerose tuberosa e critérios diagnósticos

Principais características

Angiofibromas faciais ou placas na testa
 Fibroma ungueal ou periungueal não traumático
 Máculas hipomelanóticas (mais de três)
 Placa chagrém (nevo de tecido conjuntivo)
 Múltiplos hamartomas nodulares retinianos
 Tubérculo cortical
 Nódulo subependimal
 Astrocitoma de células gigantes subependimal
 Rbdomioma cardíaco, solitário ou múltiplo
 Linfangiomiomatose
 Angiomiolipoma renal

Características menores

Múltiplas depressões de distribuição aleatória no esmalte dentário
 Pólipos retais hamartomatosos
 Cistos ósseos
 Linhas de migração radial na substância branca do cérebro
 Fibromas gengivais
 Hamartomas não renais
 Placa acrômica retiniana
 Lesões cutâneas em “confete”
 Cistos renais múltiplos

Critérios diagnósticos¹

Complexo de esclerose tuberosa (CET) definitivo: duas características principais ou uma característica principal mais duas características menores; CET provável: uma característica principal mais uma característica menor; CET possível: uma característica principal ou duas ou mais características menores

¹Esses critérios diagnósticos foram adotados na Consensus Conference on TSC realizada em Annapolis, Maryland (EUA), em 10 de julho de 1998, pela National Tuberous Sclerosis Association.

Adaptado, com autorização, de *Tuberous Sclerosis Complex*, 3rd. Rodriguez Gomez, M. (editor). Oxford University Press, 1999.

de CET. O gene *TSC2* localiza-se imediatamente adjacente ao *PKD1* (o gene responsável pela DRPAD1), em uma configuração contígua no cromossomo 16p13.3. Algumas mutações por deleção podem causar a ruptura dos genes *TSC2* e *PKD1*, causando uma síndrome dos genes contíguos *TSC2-PKD1*: um fenótipo de CET com doença renal policística grave de início precoce.

Os genes *TSC* são genes supressores tumorais. Seus produtos proteicos, a hamartina (*TSC1*) e a tuberina (*TSC2*), formam um complexo que desativa a proteína G pequena (Rheb) e o crescimento celular mediado pelo alvo da rapamicina de mamífero (mTOR) bem como a progressão do ciclo celular. Por conseguinte, as mutações do gene *TSC1* ou do *TSC2* resultam em crescimento celular e proliferação anormais e na formação de hamartomas (angiomiolipomas) em múltiplos sistemas de órgãos e neoplasias renais. Os angiomiolipomas são tumores benignos compostos de um grupo circunscrito de células musculares lisas

displásicas, tecido adiposo e vasos sanguíneos. Tais células exibem pouca organização estrutural e propensão a multiplicar-se. Além disso, as mutações do CET podem dar origem a neoplasias renais tanto benignas quanto malignas.

Os órgãos mais frequentemente acometidos pelos angiomiolipomas no CET são a pele, o cérebro, a retina, o coração, os rins e os pulmões. As lesões da medula espinhal são raras, e não se conhece o comprometimento dos nervos periféricos ou dos músculos esqueléticos. Em comparação com as mutações de *TSC1*, as do *TSC2* tendem a exibir um fenótipo clínico mais grave. De modo global, a principal causa de morte no CET consiste em complicações do sistema nervoso central (SNC). Todavia, na população adulta com CET, as complicações renais, como uremia, sangramento retroperitoneal e câncer renal metastático, constituem a principal causa de morte.

Dispõe-se de um teste genético no Athena Diagnostics, Inc. (Worcester, MA, EUA). Entretanto, a obtenção de uma taxa de resultados falsos negativos de 20% limita a sua utilidade prática. O teste é indicado quando o diagnóstico clínico não se mostra bem-definido ou os pais de uma criança acometida estão tomando decisões quanto ao planejamento familiar. Atualmente, os critérios clínicos continuam sendo a maneira mais rápida, acurada e barata de estabelecer o diagnóstico.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As apresentações do CET dependem da idade (Fig. 46.3). Os tubérculos corticais e os rbdomiomas intracardíacos podem ocorrer no período perinatal e ser detectados através de exames de imagem, como a TC ou RM. Os rbdomiomas intracardíacos atingem o tamanho máximo ao nascimento e regredem nos anos pós-natais, podendo causar obstrução do trato de saída cardíaco.

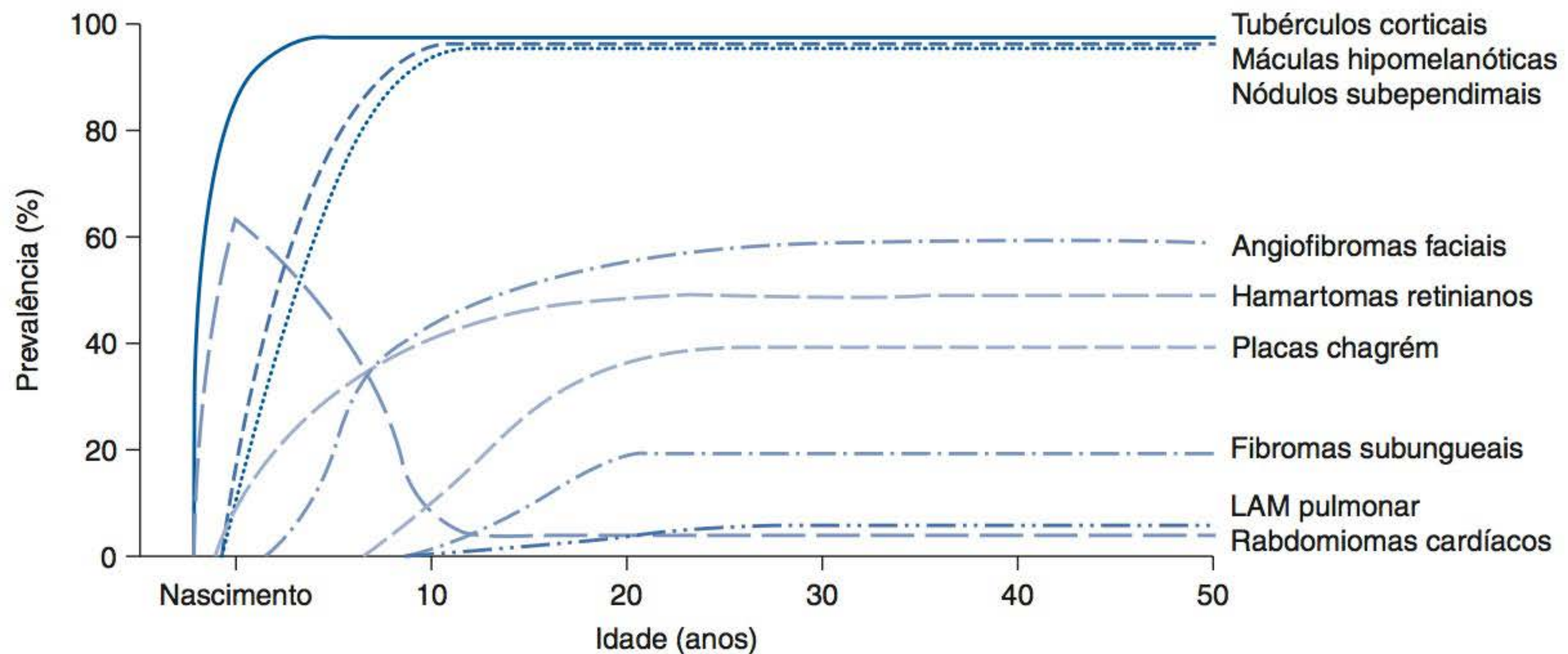
Outras manifestações perinatais ou neonatais consistem em máculas hipomelanóticas cutâneas, angiofibromas faciais (placas na testa), arritmias devido à síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) e cistos renais.

Ocorrem nódulos subependimais no início da infância, podendo alcançar a velocidade máxima de crescimento na puberdade e cessar de crescer no final da terceira década de vida. Os nódulos subependimais podem evoluir para astrocitomas de células gigantes subependimais.

As convulsões, a regressão do comportamento adaptativo social e o retardamento mental habitualmente associado à atividade convulsiva na lactância podem ficar evidentes durante a infância.

Os hamartomas retinianos aparecem habitualmente no início da infância. Possuem potencial de crescimento limitado, tornam-se frequentemente calcificados e, em geral, permanecem assintomáticos.

Os angiofibromas faciais (também denominados adenoma sebáceos), as placas chagrém e os fibromas ungueais desenvolvem-se durante a infância e acometem até 80% dos pacientes com CET. As características menores também podem ser evidentes, como depressões do esmalte, fibromas gengivais, placas acrômicas retinianas, lesões cutâneas em confete e pólipos retais hamartomatosos.



▲ **Fig. 46.3** Doença renal policística autossômica dominante. Idade estimada de desenvolvimento e prevalência das principais manifestações extrarrenais do complexo da esclerose tuberosa ajustada para a idade. LAM, linfangioleiomiomatose. (Reproduzida, com autorização, de Torres VE *et al.*: Update on tuberous sclerosis complex. Em *Rare Kidney Diseases*. Schieppati A (ed.). S. Karger AG, 2001.)

Os linfangioleiomiomas (LAM) pulmonares, que ocorrem exclusivamente nas mulheres (até 40%), podem causar pneumotórax ou quilotórax, hipoxia e insuficiência respiratória.

As manifestações renais do CET consistem em angiomiolipomas, angiomiolipomas epitelioides, cistos, neoplasias de células epiteliais, fibrose intersticial associada à glomerulosclerose segmentar focal e uma variedade de outras lesões (ver o Quadro 46.3).

Os angiomiolipomas são tumores benignos, de crescimento lento, que contêm gordura e ocorrem em uma distribuição multicêntrica em ambos os rins, tendendo a ser maiores e mais numerosos nas mulheres. Essa incidência maior nas mulheres pode estar relacionada com a expressão de receptores de estrogênio e progesterona nas células tumorais. As principais apresentações clínicas são hemorragia bem como massa e hipersensibilidade abdominais ou no flanco. Os episódios hemorrágicos ocorrem como eventos súbitos, dolorosos e que, algumas vezes, comportam

risco de vida. Os angiomiolipomas também podem causar hipertensão, insuficiência renal e febre de origem indeterminada. Em geral, os tumores de mais de 4 cm de diâmetro tendem a se tornar sintomáticos.

Os angiomiolipomas epitelioides constituem uma variante do angiomiolipoma que não contém gordura. São compostos de células musculares lisas vasculares aberrantes que exibem um fenótipo epitelióide. Embora esses tumores sejam considerados de potencial maligno, sua história natural e apresentação clínica ainda não estão definidas claramente.

As neoplasias epiteliais associadas ao CET consistem em adenomas papilares benignos e oncocitomas bem como carcinomas papilares ou cromóforos de células claras malignos. As apresentações clínicas desses tumores assemelham-se às dos tumores renais esporádicos, exceto que os tumores associados ao CET tendem a ser multicêntricos e bilaterais. O rápido crescimento dos tumores e a ausência de um componente lipídico nas imagens de acompanhamento são indicadores de malignidade.

Os cistos renais múltiplos constituem outra característica do CET. Em geral, os cistos não são numerosos ou indubitavelmente sintomáticos. Entretanto, em um subgrupo de pacientes com CET, o comprometimento renal cístico pode ser extenso e indistinguível daquele da DRPAD. A maioria desses pacientes apresenta uma síndrome dos genes *TSC2-PKD1* contíguos. As complicações associadas aos cistos renais consistem em hemorragia, hematúria, hipertensão e insuficiência renal.

Quadro 46.3 Manifestações renais do complexo de esclerose tubular

Angiomiolipomas
Cistos
Angiomiolipomas epitelioides
Carcinomas de células renais
Oncocitomas renais
Glomerulosclerose segmentar focal com fibrose intersticial
Micro-hamartomas glomerulares
Cistos linfangiomatosos
Associações raras (estenose da artéria renal, obstrução da junção ureteropélvica, nefrocalcinose)

B. Achados laboratoriais

1. Patologia renal — os angiomiolipomas (incluindo a sua variante epitelióide), os cistos e as neoplasias benignas ou malignas constituem os principais achados patológicos renais no CET. Com frequência, verifica-se uma coexistência desses fatores.

Os angiomiolipomas são compostos de misturas proliferativas de vasos sanguíneos, músculo liso e tecido adiposo. No estágio inicial, aparecem como lesões corticais multicêntricas, em forma de cunha, com as bases voltadas para a superfície do rim. Com o seu crescimento, os tumores podem penetrar no parênquima renal, ou estender-se até o tecido adiposo perirrenal, tornando-se exofíticos. Os angiomiolipomas epitelioides constituem uma variante dos angiomiolipomas. São compostos de células musculares lisas vasculares epitelioides com núcleos irregulares e maior atividade mitótica. Esses tumores não contêm tecido adiposo.

Os cistos renais podem originar-se de qualquer área ao longo dos néfrons, sendo compostos de epitélio hipertrófico ou hiperplásico. O comprometimento renal cístico pode ser extenso nos pacientes com a síndrome dos genes *TSC2-PKD1* contíguos.

Os cânceres renais no CET tendem a ser multifocais e exibir características sarcomatoides agressivas.

Outras alterações patológicas que podem estar associadas ao CET consistem em fibrose intersticial, glomerulosclerose segmentar focal, displasia vascular renal e micro-hamartomas glomerulares.

2. Exame de urina — pode-se verificar proteinúria leve a moderada.

C. Exames de imagem

A aparência dos cistos renais nos exames de imagem (US, TC ou RM) é indistinguível daquela dos cistos simples ou cistos da DRPAD. A coexistência de angiomiolipomas distingue o CET de outras doenças císticas renais.

O diagnóstico por imagem dos angiomiolipomas requer a identificação de tecido adiposo no tumor, que exibe aumento da ecogenicidade na US, baixa atenuação na TC e alta intensidade de sinal na RM ponderada em T_1 . Deve-se suspeitar de câncer renal se o tumor não exibe tecido adiposo identificável e há evidências de calcificação intratumoral. A exploração cirúrgica está habitualmente indicada nesses casos.

► Diagnóstico diferencial

O CET deve ser diferenciado da DRPAD, DRPAR, DRCA, cistos simples múltiplos, doença renal glomerulocística e doença de von Hippel-Lindau. As características que podem diferenciar o CET dessas condições estão listadas no Quadro 46.1.

► Tratamento

Dependendo do quadro clínico, as opções de tratamento atuais para as manifestações renais do CET consistem em observação, embolização arterial e nefrectomia parcial ou total.

Para os angiomiolipomas de crescimento lento com menos de 4 cm de diâmetro, um acompanhamento semianual ou anual com observação pode ser suficiente. Para os angiomiolipomas maiores (> 4 cm) ou de rápido crescimento, pode-se considerar uma intervenção para evitar a hemorragia aguda. A ressecção do tumor com preservação do rim constitui a abordagem preferida. A decisão sobre a nefrectomia deve ser cuidadosamente avaliada

em razão da perda da função renal e do impacto negativo sobre o cuidado de longo prazo ao paciente. Para as lesões altamente vascularizadas ou aquelas que se julga terem alto risco de sangramento intraoperatório, deve-se considerar a embolização arterial para obliterar o suprimento sanguíneo regional. A embolização pode ser utilizada isoladamente ou ser seguida de ressecção do tumor com preservação do rim.

Para os episódios de hemorragia aguda devido a angiomiolipomas ou cistos, as opções de tratamento consistem em observação de suporte, embolização arterial e, nos casos refratários, nefrectomia parcial ou total.

Como a perda de inibição ao mTOR em consequência de mutações TSC constitui a causa da formação de tumores, a rapamicina (um agente inibidor do mTOR) constitui o agente de escolha potencial para o tratamento farmacológico visando prevenir a formação e o crescimento de tumores. A sua utilidade está sendo testada em estudos clínicos realizados em seres humanos.

Para os pacientes portadores do CET com uremia devido à perda da função renal em consequência de múltiplas ressecções renais, substituição do tecido renal por tumores ou DRP grave, indicam-se a diálise ou o transplante renal. A nefrectomia bilateral é habitualmente indicada devido ao risco de sangramento e câncer renal.

Inoki K *et al.*: Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nat Genet* 2005;1:19. [PMID: 15624019]

Maria BL *et al.*: Tuberous sclerosis complex: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J Child Neurol* 2004;19:632. [PMID: 15563008]

Sancak O *et al.*: Mutational analysis of the *TSC1* and *TSC2* genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2005;13(6):731. [PMID: 15798777]

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Em pacientes com história familiar de doença de von Hippel-Lindau (VHL):
 - Hemangioblastomas cerebelares.
 - Hemangioblastomas da retina.
 - Cistos renais e carcinoma de células renais.
 - Feocromocitomas.
- Em pacientes sem história familiar da doença:
 - Hemangioblastomas da retina (≥ 2).
 - Hemangioblastomas cerebelares (≥ 2).
 - Hemangioblastomas solitários e tumor visceral.
- Pode-se estabelecer o diagnóstico com um dos achados anteriormente listados (o número necessário para o diagnóstico é fornecido entre parênteses).

► Considerações gerais

A doença de VHL é uma doença neoplásica autossômica dominante que afeta aproximadamente um em cada 35.000 indivíduos no mundo, ocorrendo em todos os grupos étnicos, e sendo causada por mutações no gene *VHL* localizado no cromossomo 3p25.

O gene *VHL* é um gene supressor tumoral. A pVHL, o produto proteico do *VHL*, liga-se a um grupo de proteínas parceiras (elongina B, elongina C, Cul2 e Rbx1), formando um complexo multiproteico estável. Conforme o nível de oxigenação celular, o complexo pVHL regula a degradação de uma proteína sensora de oxigênio, denominada fator induzível pela hipoxia (HIF, na sigla em inglês), o qual induz à expressão de proteínas induzíveis pela hipoxia, como os peptídios angiogênicos [fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, na sigla em inglês)] e eritropoietina. A produção excessiva destas proteínas está associada à formação de tumor.

Em condições adequadas de oxigenação tecidual, através da ubiquitinação do HIF, o complexo pVHL promove a degradação do HIF e, portanto, suprime a produção de proteína dependente do HIF. Na doença de VHL, a pVHL mutante é incapaz de degradar o HIF, levando a uma produção excessiva de proteínas dependentes do HIF e tumorigênese. Além disso, evidências convergentes indicam que o complexo pVHL também possui funções supressoras tumorais independentes do HIF. Em seu conjunto, as mutações no gene *VHL* levam invariavelmente à formação de tumores.

A doença de VHL, com base nas suas manifestações clínicas, é dividida em doenças tipo 1 (baixo risco de feocromocitoma) e tipo 2 (alto risco de feocromocitoma) (ver o Quadro 46.4). Esses fenótipos clínicos estão correlacionados com os tipos de mutações do gene *VHL*.

A doença de VHL tipo 1 caracteriza-se pela ocorrência frequente de hemangioblastoma, carcinoma de células renais e baixa incidência de feocromocitoma. Esse tipo de apresentação clínica está principalmente associado às mutações *VHL* truncantes (uma parte da pVHL é cortada). As doenças de VHL do tipo 2, ainda, classificadas, em 2A, 2B e 2C, estão quase invariavelmente associadas a mutações de sentido incorreto (mudança de um único aminoácido na pVHL). Além do elevado risco de hemangioblastoma e feocromocitoma, a doença tipo 2A caracteriza-se por baixo risco de carcinoma de células renais, a doença tipo 2B, por elevado risco de carcinoma de células renais, e a doença tipo 2C, pela ocorrência solitária de feocromocitoma

sem risco significativo de hemangioblastoma ou carcinoma de células renais. Cada subtipo está associado a variantes de mutações de sentido incorreto.

Tipicamente, os pacientes com a doença de VHL desenvolvem tumores entre a segunda e quarta décadas de vida. O câncer de células renais, que ocorre durante a vida de aproximadamente 70% desta população de pacientes, constitui a principal causa de morte.

Podem ser encontradas informações sobre testes genéticos em <http://www.vhl.org/dna/>. Na atualidade, o diagnóstico é estabelecido com base nas manifestações clínicas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Os hemangiomas múltiplos da retina e do SNC constituem as manifestações mais comuns e mais precoces da doença de VHL. Quando não são tratados, os hemangioblastomas da retina podem causar hemorragia local, descolamento da retina e cegueira. Como esses tumores retinianos localizam-se frequentemente em sua periferia, indica-se cuidadoso exame oftalmológico com dilatação da pupila.

O cerebelo constitui o local mais frequente dos hemangioblastomas do SNC, seguido da medula espinhal e do tronco encefálico. Embora esses tumores não sofram metástases, seu crescimento expansivo em múltiplos locais pode causar defeitos neurológicos devastadores.

As manifestações renais consistem em cistos renais, hemangiomas, adenomas benignos e carcinomas de células renais.

A maioria dos pacientes com a doença de VHL desenvolve cistos renais. Embora os cistos geralmente não sejam extensos nem indubitavelmente sintomáticos, uma pequena parcela de pacientes com doença de VHL desenvolve doença renal cística significativa, algumas vezes indistinguível da DRPAD. As complicações consistem em hemorragia do cisto, hematúria, hipertensão e disfunção renal. Os cistos renais na doença de VHL constituem lesões precursoras do carcinoma de células renais.

Em sua maior parte, os hemangiomas renais e os adenomas benignos são assintomáticos, sendo identificados durante uma avaliação para outras manifestações clínicas da doença de VHL.

Os carcinomas renais, principalmente os do tipo de células claras, são frequentemente precedidos pelo crescimento de cistos renais pré-malignos. Esses cânceres tendem a ser multifocais e bilaterais, exibindo alta taxa de recidiva após a sua ressecção.

Em comparação com os carcinomas renais esporádicos, os cânceres renais associados à doença de VHL surgem em uma idade mais jovem (idade média de aproximadamente 40 *versus* 59 anos) e carecem de predomínio masculino. Os tumores com mais de 3 cm de diâmetro podem invadir as veias renais e metastatizar para órgãos distantes, como as glândulas suprarrenais, o fígado, os pulmões, o SNC e osso.

A apresentação clínica dos cânceres renais na doença de VHL não difere daquela dos cânceres esporádicos. Entretanto, devido à elevada taxa de ocorrência de cânceres e risco de mortalidade, deve-se efetuar vigilância regular através de exames de imagem.

Os outros órgãos acometidos com menos frequência são as glândulas suprarrenais (feocromocitomas), pâncreas (cistos,

Quadro 46.4 Classificação da doença de von Hippel-Lindau

Tipo 1	Hemangioblastoma Carcinoma de células renais
Tipo 2	Feocromocitomas (comuns na doença de von Hippel-Lindau tipo 2)
	Mais 2A: hemangioblastoma Carcinoma de células renais (baixa ocorrência)
	2B: hemangioblastoma Carcinoma de células renais (alta ocorrência)
	2C: feocromocitomas (exclusivamente)

adenomas e carcinomas), orelha interna (tumor do saco endolinfático), epidídimo (cistos e raros hemangiomas) e baço (angiomias). Como os cistos pancreáticos são incomuns na população geral, deve-se considerar a doença de VHL no diagnóstico diferencial quando um paciente apresenta múltiplos cistos pancreáticos.

Os feocromocitomas na doença de VHL possuem a mesma apresentação dos esporádicos. A arteriografia ou cirurgia podem deflagrar crises hipertensivas nesses pacientes. Por conseguinte, antes de se submeter a tais procedimentos, o paciente com a doença de VHL deve efetuar uma triagem para excluir a possibilidade de feocromocitomas.

B. Achados laboratoriais

1. Patologia — o aspecto macroscópico dos tumores da retina e do SNC depende de sua composição. Em nível microscópico, estes tumores são compostos de vasos revestidos por células endoteliais, células do estroma e pericitos.

O rim da doença de VHL contém vários focos tumorais macroscópicos e microscópicos, cada um circundado por uma pseudocápsula fibrosa. Esses carcinomas são compostos de células claras. Podem-se identificar calcificações focais em tais tumores.

2. Outras anormalidades laboratoriais — consistem em eritrocitose secundária à produção de eritropoietina pelas células tumorais e elevação dos níveis de metanefrina na urina de 24 h em pacientes com feocromocitomas (doença de VHL tipo 2).

C. Exames de imagem

A TC e a RM constituem os exames de escolha para os hemangioblastomas cerebrais. Na TC, esses tumores aparecem como nódulos císticos arredondados e hipodensos, exibindo intenso realce após a administração intravenosa de meio de contraste. Na RM, a parte cística dos tumores mostra-se nitidamente demarcada, e nódulos murais podem ser claramente detectados na forma de alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T₂ em comparação com a substância cinzenta circundante. Ocorre o realce dos nódulos com a administração de gadolínio.

A TC ou a RM também constituem exames de escolha para a triagem e vigilância do câncer renal. Esses tumores são intensamente contrastados pela administração intravenosa do meio de contraste e podem ser detectados por qualquer um dos referidos métodos.

► Diagnóstico diferencial

A doença de VHL deve ser diferenciada da DRPAD, dos cistos simples múltiplos e do CET. As características que podem diferenciar a doença de VHL dessas outras condições estão listadas no Quadro 46.1.

► Tratamento

A. Hemangioblastomas do sistema nervoso central e da retina

A ressecção cirúrgica é habitualmente indicada para os hemangioblastomas cerebrais. A radioterapia pode ser tentada para as lesões sintomáticas não passíveis de tratamento pela

cirurgia. É necessário um acompanhamento anual após o tratamento. A criocoagulação ou a fotocoagulação constituem o tratamento de escolha para os hemangioblastomas da retina.

B. Carcinomas renais

Os tumores com menos de 3 cm de diâmetro apresentam baixo risco de metástases e exibem um crescimento relativamente lento. Recomenda-se um acompanhamento semestral ou anual com exames de imagem seriados, TC ou RM. Para os cânceres de células renais de tamanho maior (> 3 cm de diâmetro), indica-se a intervenção devido ao elevado risco de metástases. A ressecção cirúrgica do tumor constitui o tratamento-padrão. As ressecções dos tumores com preservação do rim devem ser sempre tentadas, quando possível, para preservar a qualidade de vida do paciente e evitar ou retardar a necessidade de diálise ou transplante. Por ocasião da cirurgia, todos os tumores e cistos renais acessíveis devem ser removidos. Devido à recidiva previsível dos tumores, a triagem continuada após a ressecção inicial e as ressecções repetidas são frequentemente necessárias.

A ablação por radiofrequência percutânea orientada por imagem ou a criablação podem constituir uma alternativa viável à cirurgia em determinados casos, como o tratamento preemptivo de pequenos cânceres e condições de alto risco operatório. Estes procedimentos são minimamente invasivos, estando associados a taxa muito baixa de complicações, podendo ser realizados repetidamente. As contraindicações absolutas são coagulopatia irreversível e infecção ativa, como sepse.

Foi constatado que o anticorpo neutralizante anti-VEGF humanizado retardou a progressão de cânceres renais metastáticos em um estudo clínico da fase II randomizado, estando o seu uso sendo testado em um estudo clínico da fase III. Se os resultados desse estudo clínico forem confirmatórios, o anticorpo neutralizante anti-VEGF humanizado poderá constituir uma valiosa contribuição no repertório atual das modalidades de tratamento.

Para os pacientes com doença renal terminal secundária à nefrectomia bilateral, indica-se a diálise ou o transplante renal (na ausência de tumor metastático).

Hines-Peralta A *et al.*: Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2004;10(18Pt2): 6328S. [PMID: 15448026]

Sufan RI *et al.*: The role of von Hippel–Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:F1. [PMID: 15180922]

NEFRONFTISE E DOENÇA CÍSTICA MEDULAR



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Rins pequenos com atrofia tubular e fibrose intersticial.
- Cistos renais localizados na junção corticomedular.
- Insuficiência renal crônica com proteinúria mínima ou de baixo grau.

► Considerações gerais

A nefronofise e a doença cística medular constituem um raro grupo de doenças renais tubulointersticiais císticas de herança heterogênea. Apesar de exibirem características patológicas e clínicas quase idênticas, são entidades geneticamente distintas. Nefronofise é herdada como caráter autossômico recessivo, tendo sido identificados cinco genes (*NPHP1*, *INVS*, *NPHP3*, *NPHP4* e *NPHP5*) responsáveis por essa doença. A doença cística medular é uma doença autossômica dominante, tendo sido identificados um gene (*UMOD*) e um *locus* gênico de 2,1-Mb (1q21).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

O início de ambas as doenças é insidioso. O sinal mais precoce consiste em poliúria, acompanhada de polidipsia, devido a um defeito da concentração urinária. Este sinal precede o declínio da função renal. A hipertensão pode estar ausente nos estágios iniciais da disfunção renal devido à perda renal de sal. Com o declínio progressivo da função renal, surgem hipertensão, anemia e sequelas da uremia. Na nefronofise, o início da insuficiência renal terminal é observado na infância ou adolescência, ao passo que, na doença cística medular, a insuficiência renal ocorre na vida adulta.

A nefronofise e a doença cística medular apresentam diferentes manifestações clínicas extrarrenais (Quadro 46.1). Alguns pacientes com nefronofise desenvolvem retinite pigmentar (aproximadamente um em 10 indivíduos acometidos), e uma parcela de pacientes com doença cística medular apresenta hiperuricemia e artrite gotosa.

B. Achados laboratoriais

1. Patologia renal — os rins são pequenos. Os cistos de tamanho variável localizam-se principalmente na junção corticomedular. Em nível microscópico, a atrofia tubular, o espessamento irregular da membrana basal tubular e a fibrose intersticial são difusos. Com frequência, a fibrose intersticial está associada a infiltrações focais de células inflamatórias.

2. Achados urinários — os achados urinários consistem em redução na concentração máxima de urina, perda urinária de sal e sedimento urinário discreto com ausência ou grau leve de proteinúria.

C. Exames de imagem

A US renal revela rins ecogênicos normais a pequenos com contorno liso. Podem ser observados pequenos cistos corticomedulares. A TC ou RM mostram rins bilateralmente pequenos. Os cistos renais limitam-se à medula e junção corticomedular.

► Tratamento

Não existe tratamento específico disponível para a disfunção renal. Quando presente, o desequilíbrio hidreletrolítico deve ser corrigido. A hiperuricemia ou a gota associadas à doença cística medular devem ser tratadas com alopurinol. Para a insuficiência

renal terminal, o transplante renal é preferível à diálise crônica. Não se dispõe de tratamento para a perda visual secundária à retinite pigmentar.

Bichet DG *et al.*: The quest for the gene responsible for medullary cystic kidney disease type 1. *Kidney Int* 2004;66(2):864. [PMID: 15253745]

Hoefele J *et al.*: Mutational analysis of the NPHP4 gene in 250 patients with nephronophthisis. *Hum Mutat* 2005;25(4):411. [PMID: 15776426]

Otto EA *et al.*: Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005;37(3):282. [PMID: 15723066]

RIM EM ESPONJA MEDULAR



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Ectasia tubular pré-caliceal com “aparência em pincel” patognomônica na urografia excretora.
- Em geral, sem história familiar positiva e com depuração renal normal.

► Considerações gerais

O rim em esponja medular é uma condição benigna, frequentemente identificada de maneira incidental durante avaliação de cólica renal. Pode estar associado a uma variedade de anormalidades congênitas, como hemi-hipertrofia congênita, síndrome de Beckwith-Wiedemann e síndrome de Ehlers-Danlos. Embora possa ocorrer insuficiência renal devido à uropatia obstrutiva recorrente induzida por cálculos, a maioria dos pacientes mantém uma taxa de filtração glomerular normal.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Muitos pacientes são assintomáticos. Alguns podem apresentar nefrolitíase, infecções do trato urinário recorrentes e hematúria microscópica. Os cálculos são compostos de oxalato de cálcio ou de fosfato de cálcio. Os mecanismos subjacentes à litogenicidade nessa doença ainda não estão totalmente elucidados. Acredita-se que a dilatação tubular, a estase urinária, a hipercalcúria e hipocitratúria contribuam para a formação de cálculos.

B. Achados laboratoriais

1. Patologia renal — macroscopicamente, os rins possuem tamanho normal. A principal anormalidade consiste em uma deformidade papilar com calcificações. Em nível microscópico, verifica-se a presença de dilatações ectásicas ou císticas calcificadas dos dutos coletores medulares.

2. Anormalidades urinárias — as anormalidades urinárias incluem hematúria microscópica, pH urinário elevado, hipercalcúria e hipocitratúria.

C. Exames de imagem

A urografia excretora revela densidades de estriações lineares em uma ou mais papilas, lembrando um “pincel”, patognomônicas desta doença.

► Diagnóstico diferencial

O Quadro 46.1 fornece uma lista das características que podem diferenciar o rim esponjoso medular de outras doenças císticas renais.

► Tratamento

O tratamento da nefrolitíase é igual ao dos cálculos renais esporádicos. Pode haver necessidade de terapia antimicrobiana prolongada para tratar as infecções do trato urinário.

Milliner DS *et al.*: Urolithiasis. In: *Pediatric Nephrology*, ed 5. Avner ED, Harmon W, Niaudet P (editors). Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, pp 1091–1112.

DOENÇA RENAL CÍSTICA ADQUIRIDA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Quatro ou mais cistos em cada rim na US ou TC em pacientes com insuficiência renal crônica avançada ou em estado urêmico.
- Ausência de doenças renais císticas herdadas.

► Considerações gerais

A doença renal cística adquirida (DRCA) é uma condição em que um rim não cístico desenvolve cistos no contexto da insuficiência renal crônica avançada. Os pacientes não precisam estar em diálise para apresentar DRCA. Acredita-se que o ambiente urêmico crônico promova a transformação cística. A prevalência e gravidade da DRCA aumentam com a duração da insuficiência renal terminal. Dez a 20% dos pacientes com insuficiência renal apresentam DRCA no início da diálise; cerca de 50% exibem DRCA após 5 anos de diálise, e mais de 90% possuem DRCA após 10 anos de diálise.

Importante preocupação no que concerne à DRCA é a sua associação com o câncer renal. Dois a 7% desses pacientes desenvolvem câncer renal, o que representa um acentuado aumento (> 100 vezes) na prevalência em comparação com a da população geral. A duração média da diálise antes da detecção dos cânceres é de cerca de 8 anos. O câncer na DRCA tende a ser bilateral e multifocal, podendo consistir em carcinoma de células claras ou de células papilares (em uma razão de 1:1). Nos pacientes com transplante renal bem-sucedido, a DRCA pode regredir. Entretanto, os carcinomas renais preexistentes nos rins nativos podem progredir e sofrer metástases, o que pode estar associado à imunossupressão pós-transplante. A DRCA com seu risco associado de câncer renal também pode ocorrer em crianças com insuficiência renal crônica.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em sua maioria, os pacientes com DRCA são assintomáticos. Raramente, os pacientes podem desenvolver dor no flanco, hematuria ou hematoma perinéfrico, devido à hemorragia cística ou câncer renal. É rara a ocorrência da hemorragia retroperitoneal grave, que requer reanimação e intervenções cirúrgica ou radiológica. Os sinais e sintomas que podem ser paraneoplásicos, como febre, eritrocitose e hipercalcemia, devem levantar a suspeita de câncer de células renais.

B. Achados laboratoriais

Em nível macroscópico, os rins são habitualmente pequenos com cistos de tamanho variável, desde o tamanho de uma cabeça de alfinete até alguns centímetros. Em sua maior parte, localizam-se no córtex renal. Em nível microscópico, tais cistos são revestidos por uma única camada ou múltiplas camadas de células epiteliais renais. Algumas destas células de revestimento parecem proliferativas e displásicas. Com frequência, as paredes dos cistos são calcificadas, e, no interior dos cistos, frequentemente podem-se identificar cistadenomas papilares. Com o passar do tempo, pode ocorrer o aumento dos rins.

C. Exames de imagem

Para definir a extensão da DRCA, a US ou a TC dos rins é suficiente. Para a detecção de câncer renal*, é necessária a realização de TC com meio de contraste intravenoso.

► Diagnóstico diferencial

A DRCA deve ser diferenciada da DRPAD, DRPAR, cistos simples e múltiplos, doença renal glomerulocística, CET e doença de VHL. As características que podem diferenciar a DRCA dessas condições estão listadas no Quadro 46.1.

► Tratamento

É indicado quando os pacientes com DRCA desenvolvem complicações significativas, como hemorragia retroperitoneal, infecção e/ou câncer renal (≥ 3 cm de diâmetro). A nefrectomia bilateral é habitualmente indicada em tais casos.

Embora a taxa de câncer renal seja maior, não se indica a triagem de rotina para o câncer renal em todos os pacientes com DRCA. O principal motivo é que um grande número de pacientes com insuficiência renal apresenta múltiplas comorbidades, como diabetes, hipertensão ou doenças vasculares ateroscleróticas, que podem limitar a sua expectativa de vida a ponto de terem mais probabilidade de sucumbir a outras doenças que não o câncer renal associado à DRCA. Entretanto, para os pacientes com menos comorbidades, que apresentam uma boa expectativa de vida e que se submeteram à diálise durante pelo menos 3 anos, indica-se a triagem para o câncer renal.

* N.R.T.: atualmente, a realização de RM com gadolínio para detectar o câncer renal é considerada contraindicação médica de consequência potencialmente grave.

Ikeda R *et al.*: Proliferative activity of renal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of the kidney: comparison with typical renal cell carcinoma. Hum Pathol 2002;33(2):230. [PMID: 11957150]

CISTOS RENAISSIMPLES



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Por US renal:
 - São raros em indivíduos com menos de 30 anos.
 - 1,7% dos indivíduos entre 30 e 49 anos, 11,5% dos indivíduos com 50 a 70 anos e 22 a 30% daqueles com mais de 70 anos apresentam pelo menos um cisto renal.
- ▶ A US convencional subestima o número de cistos renais em comparação com a TC ou RM.

▶ Considerações gerais

Os cistos renais simples surgem de dilatação focal dos túbulos renais e são comuns na população idosa. O número de indivíduos com cistos renais bem como o número e tamanho dos cistos aumentam de acordo com a idade.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Na maioria dos casos, os cistos renais simples são assintomáticos, sendo identificados de modo casual em exames de imagem do abdome. Em certas ocasiões, podem ocorrer dor no flanco, hemorragia do cisto, hematúria ou, raramente, infecção do cisto. Foi relatada a associação de cistos renais simples à hipertensão mediada por renina e eritrocitose mediada por eritropoietina.

B. Achados laboratoriais

Do ponto de vista patológico, os cistos renais simples localizam-se mais comumente no córtex e exibem tamanhos variáveis, desde poucos milímetros a mais de 20 cm. Em nível microscópico, os cistos são revestidos por uma única camada achatada de epitélio de revestimento cístico. O parênquima renal adjacente mostra-se habitualmente normal.

C. Exames de imagem

Na US, os cistos simples aparecem arredondados, lisos e de paredes finas, com margens nitidamente definidas, sem ecos internos. Na TC, os cistos são arredondados, lisos e homogêneos, com uma densidade próxima à da água e não são contrastados com a administração de meio de contraste intravenoso. Quando um cisto apresenta ecos internos na US ou exibe realce na TC com contraste, deve-se considerar a necessidade de avaliação diagnóstica adicional, como aspiração do cisto e/ou angiografia.

▶ Diagnóstico diferencial

Os cistos renais simples múltiplos devem ser diferenciados da DRPAD, DRPAR, DRCA, doença renal glomerulocística, CET e doença de VHL. As características que podem diferenciar os cistos simples múltiplos destas condições estão listadas no Quadro 46.1.

▶ Tratamento

O tratamento só é necessário quando surgem complicações, como dor, hemorragia cística ou infecção do cisto, sendo idêntico ao discutido para os pacientes com DRPAD.

Terada N *et al.*: The natural history of simple renal cysts. J Urol 2002;167(1):21. [PMID: 11743266]

47

Hematúrias familiares: síndrome de Alport e nefropatia da membrana basal fina

Clifford E. Kashtan, MD

A hematúria é uma anormalidade relativamente comum. Cerca de 0,25% das crianças em idade escolar apresentam hematúria microscópica persistente. Nos adultos, a prevalência da hematúria aumenta de acordo com a idade, sendo maior nas mulheres. As causas e, portanto, a avaliação da hematúria também variam conforme a idade. Os distúrbios glomerulares são responsáveis pela maioria dos casos de hematúria pediátrica, e a neoplasia maligna do trato urinário constitui uma importante causa da hematúria em indivíduos com mais de 40 anos.

Como a nefropatia da membrana basal fina (NMBF) possui evolução benigna, é provável que esta condição seja subdiagnosticada e que a verdadeira prevalência da hematúria familiar seja maior do que se pensava. A NMBF e a síndrome de Alport respondem por uma parcela substancial de crianças com hematúria isolada, encaminhadas a clínicas de nefrologia pediátricas. A NMBF foi diagnosticada em 40 a 70% dos pacientes com hematúria microscópica assintomática e avaliação urológica negativa.

SÍNDROME DE ALPORT



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hematúria microscópica.
- ▶ Expressão tecidual anormal das cadeias α_3 , α_4 e α_5 do colágeno tipo IV ou presença de mutação(ões) de *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5*.
- ▶ Espessamento e lamelação característicos das membranas basais glomerulares (MBG).
- ▶ Surdez neurossensorial de alta frequência.
- ▶ Lenticone anterior ou manchas retinianas perimaculares.

▶ Considerações gerais

A síndrome de Alport é uma nefropatia progressiva causada por mutações no colágeno tipo IV, o constituinte colagenoso

predominante das membranas basais. Essas mutações resultam em defeitos significativos na estrutura e função das membranas basais glomerulares, cocleares e oculares.

▶ Patogenia

A família do colágeno tipo IV consiste em seis proteínas, designadas α_1 (IV) a α_6 (IV), codificadas por seis genes distintos, *COL4A1*-*COL4A6*, organizados em pares em três cromossomos: *COL4A1*-*COL4A2* no cromossomo 13; *COL4A3*-*COL4A4* no cromossomo 2; e *COL4A5*-*COL4A6* no cromossomo X. Dentro de cada par, os genes estão orientados de maneira 5'-5', separados por domínios reguladores de comprimento variável.

As cadeias α do colágeno tipo IV associam-se em trímeros, que formam redes supermoleculares. Foram identificados três trímeros nas membranas basais dos mamíferos: $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$, $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ e $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$. O trímero $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ é encontrado em todas as membranas basais, incluindo o mesângio glomerular, porém representa um componente relativamente menor da MBG madura. A espécie predominante de colágeno tipo IV na MBG bem como na membrana basal do órgão de Corti e em determinadas membranas basais oculares é o trímero $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$, também encontrado nas cápsulas de Bowman (CB) bem como nas membranas basais dos túbulos distais (MBTd) e coletores (MBTc). O trímero $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$ é expresso na CB, MBTd e MBTc, mas não na MBG. O trímero $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$ também exibe alta expressão nas membranas basais epidérmicas (MBE).

A síndrome de Alport surge em consequência de mutações nos genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*. Cerca de 80% dos indivíduos com a síndrome de Alport possuem a forma da doença ligada ao X (SALX) devido a mutações no gene *COL4A5*. A síndrome de Alport autossômica recessiva (SAAR) é causada por mutações em ambos os alelos de *COL4A3* ou *COL4A4* e responde por cerca de 15% dos indivíduos com a doença. Por fim, cerca de 5% dos indivíduos portadores da síndrome de Alport possuem doença autossômica dominante (SAAD) em razão de mutação em um alelo dos genes *COL4A3* ou *COL4A4*. As mutações de *COL4A3* ou *COL4A4* heterozigotas constituem importante causa da nefropatia da membrana basal fina.

A consequência habitual das mutações do gene *COL4A5* em indivíduos do sexo masculino com SALX consiste no completo desaparecimento dos trímeros $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ e $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$, bem como das redes supermoleculares formadas por esses trímeros, de todas as membranas basais. As pessoas heterozigotas do sexo feminino com SALX tipicamente exibem uma expressão em mosaico desses trímeros em suas membranas basais. Na maioria dos pacientes com SAAR, o trímero $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ está ausente em todas as membranas basais, porém os trímeros $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$ persistem na CB, MBTd, MBTc e MBE. Essas observações feitas em seres humanos foram confirmadas em diversos modelos animais de SALX e SAAR, possuindo várias implicações sustentadas por estudos *in vitro*. Em primeiro lugar, as interações entre os seis membros da família do colágeno tipo IV são específicas, podendo produzir apenas três trímeros: $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$, $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ e $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$. Em segundo lugar, mutação na cadeia α do colágeno tipo IV impede a formação e o depósito de todos os trímeros dos quais tal cadeia participa. Por fim, como o desaparecimento das cadeias α_3 (IV), α_4 (IV) e α_5 (IV) das membranas basais é específico da síndrome de Alport, a imunocoloração para essas cadeias nos tecidos mostra-se útil para o estabelecimento do diagnóstico.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

1. Renais — a hematúria constitui uma característica constante da síndrome de Alport, ocorrendo em 100% dos indivíduos do sexo masculino acometidos e em cerca de 95% dos indivíduos do sexo feminino. Com frequência, pode ser detectada na lactância, sendo comum a ocorrência de hematúria macroscópica episódica durante a infância.

Ocorre proteinúria franca em todos os indivíduos do sexo masculino acometidos, tipicamente no final da infância ou na adolescência, bem como em muitos indivíduos do sexo feminino. Nos indivíduos do sexo feminino com a síndrome de Alport, a proteinúria constitui um fator de risco de doença renal terminal (DRT).

2. Cocleares — a surdez neurossensorial (SNS) pode ser detectada em 50% dos homens com SALX em torno dos 25 anos e em 90% aos 40 anos, e a prevalência da SNS em mulheres é de 10% antes dos 40 anos e de 20% aos 60 anos. A SNS na síndrome de Alport nunca é congênita, sendo sempre bilateral e invariavelmente acompanhada de sintomas renais.

Nos homens acometidos, a SNS é frequentemente detectada por audiometria no final da infância ou início da adolescência e, inicialmente, acomete os tons de alta frequência (2.000 a 8.000 Hz). Com o passar do tempo, o déficit auditivo estende-se para a fala conversacional. Estudos histológicos recentes da cóclea na síndrome de Alport sugerem que a SNS pode resultar de uma função deficiente da membrana basal do órgão de Corti, levando a relações mecânicas anormais entre as células ciliadas externas e a membrana basilar.

3. Oculares — ocorrem defeitos oculares em 15 a 30% dos indivíduos com a síndrome de Alport. A lesão ocular patognomônica da síndrome de Alport é o lenticone anterior, em que a região central do cristalino faz protrusão na câmara anterior.

O lenticone anterior está associado a uma acentuada atenuação da cápsula do cristalino, a membrana basal que circunda o cristalino, e torna-se evidente durante a adolescência e idade adulta jovem. Outras alterações oculares associadas à síndrome de Alport consistem em manchas retinianas perimaculares, vesículas endoteliais na córnea e erosões recorrentes. Essas lesões também podem resultar de anormalidades das membranas basais: membrana de Bruch (manchas perimaculares), membrana de Descemet (vesículas endoteliais corneanas) e membrana basal epitelial da córnea (erosões da córnea).

4. Leiomiomatose — foi descrita uma herança comum de SALX e leiomiomatose do esôfago, árvore traqueobrônquica e genitália externa feminina em cerca de 20 famílias. Além dos sintomas da síndrome de Alport, os indivíduos acometidos podem exibir disfagia, vômitos pós-prandiais, dor retrosternal ou epigástrica, bronquite recorrente, dispneia, tosse e estridor, que tipicamente surgem no final da infância.

B. Exames de imagem

A suspeita de leiomiomatose na radiografia de tórax ou no esofagograma pode ser confirmada por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

► Diagnóstico diferencial

O principal sintoma da síndrome de Alport consiste em hematúria microscópica persistente. Nas crianças, o diagnóstico diferencial de hematúria microscópica persistente inclui a síndrome de Alport, a NMBF, a nefropatia pela IgA e outras formas crônicas de glomerulonefrite e hipercalcúria. As características clínicas destas condições são comparadas no Quadro 47.1. Nos adultos, o diagnóstico diferencial deve incluir tais condições bem como lesões urológicas, particularmente em indivíduos com mais de 40 anos.

A biopsia renal, suplementada por dados clínicos e do heredograma, continua sendo o procedimento básico para diferenciar a síndrome de Alport de outras causas glomerulares da hematúria microscópica persistente. Na microscopia eletrônica, a presença de espessamento difuso da MBG, a fragmentação multilamelar da lâmina densa, é diagnóstica da síndrome de Alport. Entretanto, o adelgaçamento da MBG em consequência da atenuação da lâmina densa é típico tanto da síndrome de Alport em seu estágio inicial quanto da NMBF, de modo que, em alguns casos, não é possível distinguir essas condições com base na avaliação de rotina com biopsia renal.

A imunocoloração das cadeias α_3 , α_4 e α_5 do colágeno tipo IV constitui um instrumento muito valioso para confirmar o diagnóstico de síndrome de Alport bem como distinguir as formas ligadas ao X e autossômica recessiva da doença. Essas cadeias estão totalmente ausentes da membrana basal renal em cerca de 80% dos indivíduos do sexo masculino com SALX, e 60 a 70% dos heterozigotos do sexo feminino com SALX exibem uma expressão em mosaico de tais cadeias. Na maioria dos pacientes com SAAR, as cadeias α_3 (IV) e α_4 (IV) não se encontram expressas nas membranas basais renais, e a cadeia α_5 (IV) está ausente na MBG, porém está presente na cápsula de Bowman e na MBT distal e coletor. A

Quadro 47.1 Características clínicas das causas comuns da hematúria microscópica persistente na infância

	Hematúria macroscópica episódica	História familiar frequentemente positiva	Déficit auditivo	Proteinúria	Hipertensão	Hipercalcúria
Síndrome de Alport	Comum	Hematúria, DRT, perda da audição	Comum ¹	Comum ¹	Comum ¹	Rara
Nefropatia de membrana basal fina	Comum	Hematúria	Raro	Rara	Rara	Rara
Nefropatia pela IgA	Comum		Raro	Rara	Rara	Rara
Hipercalcúria	Rara	Urolitíase	Raro	Rara	Rara	Sempre presente

¹Depois dos 10 anos de idade nos homens acometidos.

mutação heterozigota em *COL4A3* ou *COL4A4*, responsável por muitos casos de NMBF, não provoca alterações discerníveis na expressão dos trímeros $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ nas membranas basais.

A SALX também pode ser diagnosticada por biópsia da pele, visto que a cadeia α_5 (IV) é indetectável nas MBE de cerca de 80% dos indivíduos do sexo masculino com SALX, estando expressa em mosaico em 60 a 70% dos indivíduos do sexo feminino com SALX. Na interpretação dos resultados da imunocoloração das amostras cutâneas e renais para o colágeno tipo IV, é importante lembrar que a expressão normal das cadeias α_3 (IV), α_4 (IV) e α_5 (IV) não exclui um diagnóstico de síndrome de Alport. Entretanto, os resultados normais da imunocoloração para o colágeno tipo IV podem reforçar um diagnóstico provisório de NMBF em pacientes com MBG atenuada, audição normal e sem história familiar de DRT.

► Complicações

As complicações comuns da síndrome de Alport consistem em hipertensão, DRT e SNS. Alguns pacientes com lenticone anterior desenvolvem cataratas que exigem remoção. Os pacientes com SALX e leiomiomatose difusa podem necessitar de tratamento cirúrgico dos tumores do músculo liso esofágico e do traqueobrônquico.

► Tratamento

Até o momento, não foram realizados estudos clínicos terapêuticos controlados em pacientes com a síndrome de Alport. Em um estudo não controlado de um pequeno número de indivíduos do sexo masculino com SALX, a ciclosporina reduziu a proteinúria e pareceu estabilizar a função renal, porém esta observação precisa ser confirmada por outros pesquisadores. Estudos de modelos murino e canino de síndrome de Alport sugerem que o bloqueio da angiotensina pode retardar a progressão para a DRT.

► Prognóstico

Como seria de esperar de uma doença ligada ao X, o gênero possui um acentuado impacto sobre o prognóstico da SALX. Dos indivíduos do sexo masculino com SALX, 50% desenvolvem DRT aos 25 anos, e quase 100% dos homens com SALX já apresentam DRT

aos 40 anos. A natureza da mutação subjacente no *COL4A5* constitui um importante determinante da velocidade de progressão para a DRT nos homens com SALX. Enquanto apenas cerca de 12% dos indivíduos do sexo feminino com SALX desenvolvem DRT antes dos 40 anos, a probabilidade de DRT aumenta para cerca de 30% em torno dos 60 anos e para 40% aos 80 anos. Os fatores de risco para a DRT em mulheres com SALX consistem em história de hematuria macroscópica, surdez neurossensorial, proteinúria e espessamento extenso e lamelação da MBG.

Os pacientes com SAAR desenvolvem DRT antes dos 40 anos independentemente do sexo. A SAAD tende a exibir uma evolução menos agressiva do que a SALX ou a SAAR, e 50% dos homens acometidos desenvolvem DRT aos 50 anos em comparação com 25 anos para aqueles com SALX.

Kashtan CE: Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:177. [PMID: 15021198]

Merchant SN *et al.*: Temporal bone histopathology in Alport syndrome. *Laryngoscope* 2004;114:1609. [PMID: 15475791]

Rheault MN *et al.*: Mouse model of X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1466. [PMID: 15153557]

WEB SITES

Uma revisão detalhada da patogenia molecular e das manifestações clínicas da síndrome de Alport pode ser encontrada no GeneReviews, em <http://www.genereviews.org/>.

NEFROPATIA DA MEMBRANA BASAL FINA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Hematúria microscópica.
- Adelgaçamento difuso da MBG.
- Expressão tecidual normal das cadeias α_3 , α_4 e α_5 do colágeno tipo IV.
- Ausência de história familiar de insuficiência renal.

► Considerações gerais

À semelhança da síndrome de Alport, a NMBF é uma forma hereditária de hematuria glomerular associada a defeitos genéticos no colágeno tipo IV, estimando-se que 40% dos casos de NMBF derivam de mutações heterozigotas nos genes *COL4A3* e *COL4A4*, os genes que codificam as cadeias α_3 e α_4 do colágeno tipo IV, respectivamente. A ausência de ligação genética com o *COL4A3* ou o *COL4A4* em algumas famílias portadoras de NMBF sugere a existência de *loci* adicionais para a NMBF.

Embora a NMBF e a síndrome de Alport possam ter apresentações clínicas e manifestações patológicas semelhantes, particularmente na infância, os dois distúrbios diferem em vários aspectos essenciais. Diferentemente dos indivíduos com a síndrome de Alport, os pacientes com NMBF raramente exibem surdez, anormalidades oculares, proteinúria, hipertensão ou insuficiência renal, e a história familiar é tipicamente negativa para os parentes com insuficiência renal.

► Patogenia

As mutações heterozigotas nos genes *COL4A3* e *COL4A4* estão associadas a pelo menos três fenótipos possíveis: ausência de sintomas, hematuria microscópica isolada com MBG fina e hematuria que evolui para a insuficiência renal e características histológicas típicas da síndrome de Alport (síndrome de Alport autossômica dominante). Até o momento, não foi possível correlacionar um determinado fenótipo com o tipo e/ou a localização do defeito heterozigoto nos genes *COL4A3* ou *COL4A4*; em sua maioria, as mutações identificadas até agora consistem em substituições isoladas de nucleotídeos, embora se tenham também descrito mutações de deslocamento e de junção (*splicing*).

É tentador especular que mutações heterozigotas nos genes *COL4A3* ou *COL4A4* possam resultar em haploinsuficiência da cadeia relevante do colágeno tipo IV [$\alpha_3(\text{IV})$ ou $\alpha_4(\text{IV})$] e menor expressão da rede de colágeno tipo IV $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ na MBG, levando à formação de uma MBG adelgada e mecanicamente frágil. A hematuria nesses pacientes surgiria em consequência de rupturas transitórias e focais na MBG enfraquecida. Alguma quantidade da rede $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ nas membranas basais renais de pacientes com NMBF pode evitar os processos secundários que levam à fibrose renal em pacientes com a síndrome de Alport, cujas membranas basais renais carecem tipicamente da expressão da rede de $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$.

► Achados clínicos

O paciente típico com NMBF apresenta hematuria microscópica isolada, que pode ser persistente ou intermitente. As infecções agudas podem estar associadas a hematuria macroscópica transitória.

A história familiar é frequentemente positiva para hematuria, porém negativa para insuficiência renal, e a análise do

heredograma frequentemente indica que a hematuria é transmitida como caráter autossômico dominante. Quando um paciente com hematuria microscópica isolada fornece esse tipo de história familiar, o médico pode estabelecer um diagnóstico presuntivo de NMBF sem necessidade de confirmar a existência de atenuação da MBG por biópsia renal.

A proteinúria e a hipertensão raramente são observadas em pacientes com NMBF, porém foram descritas em associação com a glomerulosclerose. Alguns pacientes com suposta NMBF, que desenvolvem proteinúria e/ou hematuria, foram diagnosticados de modo incorreto e, na realidade, apresentam síndrome de Alport ou glomerulonefrite crônica. Os pacientes com hematuria microscópica que apresentam proteinúria, hipertensão ou história familiar de insuficiência renal são candidatos ao diagnóstico histológico.

► Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de hematuria microscópica inclui a síndrome de Alport, a NMBF, a nefropatia pela imunoglobulina A (IgA) e outras formas crônicas de glomerulonefrite, hipercalcúria bem como, em adultos, anormalidades urológicas. Uma abordagem diagnóstica é descrita na seção que trata da síndrome de Alport.

► Complicações

Tipicamente a NMBF é uma condição benigna. Os indivíduos com hematuria devido à NMBF encontram, algumas vezes, dificuldade em obter seguro-saúde ou seguro de vida.

► Tratamento

Em sua maioria, os indivíduos com NMBF não necessitam de nenhuma forma de intervenção terapêutica. O tratamento, de preferência com um agente que atue sobre o eixo renina-angiotensina, é indicado para o paciente com NMBF que apresenta proteinúria e/ou hipertensão.

► Prognóstico

Os indivíduos com NMBF possuem excelente prognóstico. Como alguns indivíduos com diagnóstico de NMBF acabam desenvolvendo proteinúria e/ou hipertensão, recomenda-se a monitoração intermitente da urina e da pressão arterial.

Hall CL *et al.*: Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. Clin Nephrol 2004;62:267. [PMID: 15524056]

van Paassen P *et al.*: Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease — The Limburg Renal Registry. Kidney Int 2004;66:909.

48

Doença de Fabry

Robert J. Desnick, PhD, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Doença de depósito lisossômico, de herança recessiva ligada ao cromossomo X.
- ▶ Indivíduos do sexo masculino.
 - Deficiência de α -galactosidase A no plasma e/ou nos leucócitos (no fenótipo clássico, menos de 1% da atividade média normal; nas variantes de início mais tardio, mais de 1% da atividade média normal).
 - Determinadas mutações do gene da α -galactosidase A produzem correlações genótipo/fenótipo.
 - Acúmulo de globotriaosilceramida (GL-3).
 - Presença de angioceratomas, acroparestesias, hipoidrose, alterações da córnea e do cristalino, insuficiência renal, doença cardíaca e doença vascular cerebral.
- ▶ Indivíduos do sexo feminino.
 - Devido à inativação randômica do cromossomo X, os indivíduos do sexo feminino geralmente podem apresentar uma atividade da α -galactosidase A do plasma e dos leucócitos que varia de gravemente deficiente a normal.
 - A análise da mutação da α -galactosidase A é necessária para o diagnóstico definitivo.
 - As mulheres variam, quanto aos sintomas clássicos, desde assintomáticas até tão graves quanto os sintomas da forma clássica observada nos homens. Os sintomas podem aparecer em uma idade mais avançada do que nos homens acometidos.

▶ Considerações gerais

A doença de Fabry é um erro inato ligado ao cromossomo X do catabolismo dos glicosfingolipídios, causado pela atividade deficiente da enzima lisossômica, a α -galactosidase A (α -Gal A). Esse defeito enzimático resulta no acúmulo progressivo de GL-3 e glicosfingolipídios relacionados com moléculas α -galactosil em

posição terminal na cadeia dos lipídios nos lisossomos das células endoteliais, epiteliais, periteliais e musculares lisas por todo o corpo. Nos indivíduos do sexo masculino classicamente acometidos que possuem pouca ou nenhuma atividade de α -Gal A, o depósito de glicosfingolipídios no endotélio vascular é responsável pelas principais manifestações clínicas da doença, como angioceratomas, acroparestesias e hipoidrose. Com o avanço da idade, o acúmulo vascular progressivo de glicosfingolipídios leva à insuficiência renal, doenças cardíaca e vascular cerebral, bem como morte precoce. Com base nos registros de diálise e de transplante nos EUA e na Europa, os homens classicamente acometidos evoluem, em sua maioria, para a insuficiência renal entre os 35 e 45 anos. Antes do advento do transplante e da diálise renais, a idade média de morte dos homens classicamente acometidos em uma série foi de 41 anos. A incidência da doença de Fabry clássica é estimada em cerca de um em 40.000 a 60.000 indivíduos do sexo masculino.

Além do fenótipo clássico da doença de Fabry, foram identificadas variantes de início mais tardio que não incluem as manifestações clássicas da doença de Fabry, as acroparestesias, angioceratoma, hipoidrose ou lesões da córnea e da lente (Quadro 48.1). As variantes cardíacas, que se manifestam na quinta à oitava décadas de vida, apresentam hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência mitral e/ou cardiomiopatia e proteinúria leve a moderada, com função renal normal para a idade. Verificam-se atividade residual da α -Gal A e depósito de glicosfingolipídios principalmente nos miócitos cardíacos. As variantes renais também carecem das manifestações clássicas da doença de Fabry, porém ocorre insuficiência renal. A triagem dos pacientes com doença renal terminal (DRT) de etiologia desconhecida identificou pacientes positivos para mutações da doença de Fabry. A incidência dos fenótipos de início mais tardio foi estimada em um em 4.000 indivíduos do sexo masculino.

Devido à inativação randômica do cromossomo X, os indivíduos do sexo feminino heterozigotos podem apresentar sintomas clínicos da doença de Fabry, que variam desde a sua ausência até sintomas tão graves quanto os observados em indivíduos do sexo masculino acometidos. Em geral, as mulheres heterozigotas são menos gravemente acometidas do que os homens, podendo os

Quadro 48.1 Doença de Fabry: principais manifestações em pacientes com as formas clássica e variante

Manifestação	Tipo clássico	“Variante renal”	“Variante cardíaca”
Idade de início	4 a 8 anos	Mais de 25 anos	Mais de 40 anos
Idade média na morte	41 anos	?	Mais de 60 anos
Angioceratoma	++	—	—
Acroparestesias	++	—	—
Hipoidrose/anidrose	++	—	—
Opacidades da córnea/cristalino	+	—	—
Coração	Isquemia/HVE	HVE	HVE/miopatia
Cérebro	AIT/acidente vascular encefálico	?	
Rim	Insuficiência renal	Insuficiência renal	Mais ou menos proteinúria
Atividade residual da α -Gal A	Menos de 1%	Mais de 1%	Mais de 1%

HVE, hipertrofia ventricular esquerda; AIT, ataque isquêmico transitório; +, presente; —, ausente.

sintomas surgir em uma fase mais avançada da vida em comparação com os homens portadores da doença.

Recentemente, a terapia de reposição enzimática para a doença de Fabry tornou-se disponível e mostrou ser eficaz (ver a seção Tratamento).

Os pacientes acometidos do sexo masculino com os fenótipos clássico e de início tardio podem ser diagnosticados de modo confiável pela demonstração da atividade deficiente de α -Gal A no plasma, em leucócitos isolados e/ou células cultivadas. Os homens com a forma clássica praticamente não exibem atividade da α -Gal A, e as variantes cardíaca e renal de início mais tardio exibem atividade residual (> 1% do normal). A identificação de uma mutação no gene α -Gal A de um paciente confirma o diagnóstico de doença de Fabry.

As mulheres heterozigotas apresentam atividade acentuadamente variável da α -Gal devido à inativação randômica do cromossomo X; por conseguinte, a medição da atividade da α -Gal A no plasma e/ou nos leucócitos pode ser enganosa. Por exemplo, alguns heterozigotos obrigatórios (filhas de pais acometidos) podem apresentar níveis de α -Gal A que variam desde uma atividade normal até uma atividade muito baixa semelhante à observada em homens acometidos. Muitas mulheres (cerca de 90%) apresentam a distrofia corneana característica da doença de Fabry. O diagnóstico acurado das mulheres heterozigotas requer a demonstração da mutação específica no gene da α -Gal A. Esse teste é recomendado a todas as mulheres em risco.

► Patogenia

A patogenia da doença de Fabry está diretamente relacionada com o acúmulo progressivo de GL-3 e glicosfingolipídios relacionados nos lisossomos teciduais e líquidos orgânicos. A GL-3 é sintetizada principalmente no fígado e secretada no plasma em associação a partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL). A GL-3 é captada pelas células endoteliais e por outras células por meio da via mediada pelo receptor de LDL. Uma quantidade significativa

de GL-3 deposita-se nos lisossomos do endotélio vascular e de outros tipos celulares. Nos rins, as lesões mais precoces decorrem do acúmulo de glicosfingolipídios nas células endoteliais e epiteliais do glomérulo e do espaço de Bowman, bem como no epitélio das alças de Henle e dos túbulos distais. Nos estágios mais avançados e, em menor grau, nos túbulos proximais, os histiócitos intersticiais e fibrócitos acumulam o glicosfingolipídio. As células epiteliais tubulares distais carregadas de lipídios descamam, podendo ser detectadas no sedimento urinário. Foi constatado que estas células compreendem cerca de 75% das células urinárias eliminadas por um paciente hemizigoto com a doença de Fabry clássica.

Concomitantemente, os vasos sanguíneos renais ficam comprometidos de modo progressivo e, com frequência, extensamente. Um achado inicial consiste em depósitos fibrinoides arteriais, que podem resultar da necrose das células musculares gravemente afetadas. Outras alterações histológicas observadas no rim consistem nas sequelas da DRT não específica com evidências de esclerose arteriolar grave, atrofia e fibrose glomerulares, proliferação pseudotubular de epitélio glomerular residual, atrofia tubular e fibrose intersticial difusa. O tamanho do rim aumenta durante a terceira década de vida, seguindo-se diminuição na quarta e quinta décadas de vida.

Os exames histológicos e ultraestruturais do tecido renal de um homem de 75 anos com a variante cardíaca da doença de Fabry de início mais tardio mostraram um extenso depósito lisossômico de glicosfingolipídios nos podócitos, raro nas células epiteliais tubulares e ausente nas células mesangiais, intersticiais, antes de endoteliais e musculares lisas vasculares.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Nos indivíduos do sexo masculino com a forma clássica, a doença de Fabry começa tipicamente na infância com episódios de dor e desconforto nas mãos e nos pés (acroparestesias).

Os episódios dolorosos podem ser provocados por exercício, febre, fadiga, estresse ou mudança nas condições climáticas. Além disso, os pacientes jovens desenvolvem um exantema cutâneo maculopapular vermelho-escuro, denominado angioceratoma, observado mais densamente do umbigo até os joelhos, menor capacidade de transpirar bem como alterações características da córnea e do cristalino detectadas na biomicroscopia com lâmpada de fenda, que não afetam a visão do indivíduo. Os pacientes podem apresentar problemas gastrintestinais, como dor abdominal pós-prandial, diarreia, vômitos e náuseas. Os pacientes também exibem intolerância ao calor ou frio bem como ao exercício. A proteinúria leve, a isostenúria e as anormalidades do sedimento urinário constituem evidências iniciais de comprometimento renal.

A doença progride muito lentamente, e os sintomas de comprometimento renal, cardíaco e/ou neurológico frequentemente só ocorrem aos 30 a 45 anos. De fato, em muitos pacientes, a doença é diagnosticada pela primeira vez quando o material de depósito acumulado começa a afetar a função renal ou a cardíaca. Pode ocorrer disfunção renal, levando à uremia com ou sem hipertensão, progredindo para DRT. A disfunção cardiovascular pode consistir em infarto do miocárdio, hipertrofia cardíaca, anormalidades valvares e arritmias, e as complicações vasculares cerebrais consistem em risco de acidente vascular encefálico precoce, hemiplegia, hemianestesia e ataques isquêmicos transitórios. Particularmente nos fumantes, podem surgir complicações pulmonares, como obstrução ao fluxo de ar e dispneia.

Os pacientes morrem em consequência de complicações de doença renal, comprometimento cardíaco e/ou doença vascular cerebral. Alguns dos sintomas da doença de Fabry ou todos eles podem ser observados em mulheres heterozigotas, porém em uma idade mais avançada do que nos homens acometidos.

B. Achados laboratoriais

1. Exame bioquímico

A. INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO — o método mais eficiente e confiável para o diagnóstico dos indivíduos do sexo masculino acometidos é a determinação da atividade da α -Gal A no plasma e/ou em leucócitos isolados. O exame consiste em um ensaio fluorométrico, que utiliza o substrato 4-metilumbeliferil- β -D-galactopiranosídeo. Os indivíduos do sexo masculino acometidos com a doença de Fabry clássica basicamente não irão exibir qualquer atividade da α -Gal A, enquanto aqueles com variantes cardíaca e renal de início mais tardio apresentam alguma atividade residual ($> 1\%$ da média normal).

B. HETEROZIGOTOS DO SEXO FEMININO — a determinação da atividade da α -Gal A no plasma e/ou leucócitos não é confiável para a detecção das heterozigotas, devido à inativação randômica do cromossomo X. Alguns heterozigotos do sexo feminino podem apresentar níveis normais da enzima α -Gal A, e outros heterozigotos também do sexo feminino podem exibir níveis muito baixos a intermediários de atividade enzimática. A análise de mutação para a α -Gal A é necessária para o diagnóstico definitivo dos indivíduos heterozigotos do sexo feminino.

2. Teste genético molecular — a análise de mutação por meio da sequência de DNA do gene da α -Gal A constitui o método mais

definitivo para confirmar o diagnóstico de doença de Fabry em indivíduos do sexo masculino, sendo necessária para os indivíduos do sexo feminino com suspeita de heterozigosidade. Uma mutação do gene da α -Gal A foi identificada em mais de 99% dos indivíduos do sexo masculino acometidos com menor atividade da α -Gal A. Até o momento, foram descritas mais de 450 mutações da α -Gal A; a maioria das mutações identificadas tem sido isolada, ocorrendo apenas em linhagens familiares isoladas.

3. Exames especiais — os homens com suspeita de doença de Fabry e as mulheres com suspeita de serem heterozigotas devem se submeter a um exame com lâmpada de fenda por um oftalmologista qualificado para detectar as alterações características da córnea e do cristalino presentes na doença de Fabry. São encontradas opacidades da córnea nos homens com doença clássica e na maioria das mulheres heterozigotas (cerca de 90%), sendo ausentes nas variantes de início mais tardio.

► Diagnóstico diferencial

Os sintomas de dor na doença de Fabry assemelham-se aos de outros distúrbios, como artrite reumatoide, artrite juvenil, febre reumática, eritromelalgia, lúpus, “dores do crescimento”, petéquias, síndrome de Raynaud, fibromialgia e esclerose múltipla.

O diagnóstico diferencial das lesões cutâneas deve incluir o angioceratoma de Fordyce, o angioceratoma de Mibelli e o angioceratoma circunscrito, os quais não exibem a patologia histológica ou ultraestrutural típica da lesão de Fabry. O angioceratoma de Fordyce assemelha-se, quanto à aparência, ao da doença de Fabry, porém limita-se à bolsa escrotal e aparece habitualmente depois dos 30 anos. O angioceratoma de Mibelli consiste em lesões verrucosas nas superfícies extensoras dos membros em adultos jovens, estando associado ao eritema pérmio. O angioceratoma circunscrito ou neviforme pode ocorrer em qualquer região do corpo, assemelha-se ao de Fordyce dos pontos de vista clínico e histológico, e não está associado ao eritema pérmio.

O angioceratoma — supostamente semelhante às ou indistinguível da aparência clínica e distribuição das lesões cutâneas observadas na doença de Fabry — tem sido descrito em pacientes com outras doenças de depósito lisossômico, como fucosidose, sialidose (deficiência de α -neuraminidase com ou sem deficiência de β -galactosidase), deficiência de β -galactosidase do tipo adulto, aspartilglicosaminúria, deficiência de α -galactosidase B de início no adulto, deficiência de β -manosidase e um distúrbio lisossômico recentemente relatado que apresenta retardamento mental e algumas características das mucopolissacaridoses.

► Tratamento

O primeiro nível de tratamento para os pacientes com a doença de Fabry é o de prevenção. Os episódios de dor geralmente têm causas precipitantes, como estresse, exposição ao sol ou calor, mudanças na temperatura, esforço físico ou febre e doença. Os pacientes devem empenhar-se ao máximo para evitar esses fatores precipitantes, quando possível. Os pacientes com dor intensa frequente podem beneficiar-se de determinados medicamentos, como difenilidantoína, carbamazepina ou gabapentina, medicamentos que precisam ser tomados diariamente para evitar o início da dor bem como reduzir a frequência

e intensidade das crises dolorosas. Outras medidas preventivas consistem em evitar o fumo e, nos pacientes com prolapso da valva mitral, tomar antibióticos profiláticos quando submetidos a procedimentos dentários ou cirurgia. Como parte da terapia preventiva, é imprescindível marcar consultas regulares ao médico, que irá monitorar o estado de saúde geral e, em particular, a albuminúria e proteína urinária. Para a saúde renal, devem-se considerar uma dieta hipossódica e hipoproteica, bem como o tratamento pré-sintomático com bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Para os pacientes com grave comprometimento da função renal, dispõe-se de diálise e transplante renal. O sucesso do transplante renal oferece a oportunidade de restaurar a função renal nos pacientes com a doença de Fabry, melhorando o prognóstico global desta doença, a qual não sofre recidiva no rim transplantado.

Recentemente, a terapia de reposição enzimática para a doença de Fabry tornou-se disponível em muitos países. Existem duas preparações de α -Gal A humana recombinante: Fabrazyme e Replagal; mas, apenas a primeira foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para uso nos EUA. Estudos extensos pré-clínicos e clínicos das fases 1/2, 3 e 4 do Fabrazyme demonstraram que a α -Gal A humana recombinante é bem tolerada e segura, tendo sido constatado que os pacientes tratados com essa enzima humana recombinante (1 mg/kg a cada 2 semanas) mantiveram uma depuração de GL-3 do endotélio vascular nos rins, no coração e na pele, os principais locais de patologia da referida doença. Além disso, o exame histológico de outros tipos de célula renal, cardíaca e cutânea revelou uma depuração parcial ou completa de GL-3 acumulada. A GL-3 plasmática também foi depurada pelo Fabrazyme.

Os pacientes que receberam terapia de reposição enzimática relataram igualmente melhora da qualidade de vida, como redução da dor e dos problemas gastrintestinais, além de aumento da sudorese, tolerância ao calor e energia. Um estudo da fase 4 duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, envolvendo 82 pacientes portadores da doença de Fabry com doença renal leve a moderada (nível sérico de creatinina $> 1,2$, porém $< 3,0$ mg/dl), demonstrou que os pacientes aos quais foi administrado 1 mg/kg do Fabrazyme a cada 2 semanas tiveram uma redução de 61% na sua tendência a apresentar um evento renal, cardiovascular ou vascular cerebral clinicamente significativo após um ajuste para a proteinúria basal no grupo tratado em comparação com o grupo do placebo. O benefício mais pronunciado do Fabrazyme foi observado quando a terapia foi iniciada em pacientes com doença renal mais leve, ressaltando a importância do tratamento precoce.

Um relatório de consenso de médicos especialistas em doença de Fabry recomendou que todos os homens com a doença de Fabry (incluindo aqueles com DRT) e as mulheres heterozigotas com manifestações substanciais da doença sejam tratados o mais cedo possível com terapia de reposição enzimática. Os pacientes com a doença de Fabry submetidos à diálise e transplante sofrem das complicações não renais cardíacas e vasculares cerebrais da doença, devendo, por isso, ser tratados com terapia de reposição enzimática. Estudos recentes mostraram que o Fabrazyme pode ser administrado durante a hemodiálise, visto que a enzima não é filtrada.

Banikazemi M *et al.*: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77.

Desnick RJ *et al.*: α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, ed 8. Scriver CR *et al.* (editors). McGraw-Hill, 2001, 3733.

Desnick RJ: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two α -galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:1167.

Desnick RJ *et al.*: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338.

Eng C *et al.*: Safety and efficacy of recombinant human alphagalactosidase A replacement in Fabry's disease. *N Eng J Med* 2001;345:9.

Germain DP *et al.*: Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547.

Kosch M *et al.*: Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004;66:1279.

MacDermot KD *et al.*: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38:769.

Meehan SM *et al.*: Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 2004;43:164.

Nakao S *et al.*: Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003;64:801.

Shabbeer J *et al.*: Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Mol Genet Metab* 2002;76:23.

Spada M *et al.*: High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31.

Thadhani R *et al.*: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61:249.

Wilcox WR *et al.*: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75:65.

Nefropatia falciforme

Jon I. Scheinman, MD

As principais consequências clínicas da doença falciforme (DF) consistem nas crises de obstrução vascular por células falciformes e anemia devido à destruição dos eritrócitos. A obstrução pode causar hematúria e necrose papilar renal (NPR) com defeito na função tubular, particularmente na concentração de urina. As consequências crônicas consistem em glomerulopatia falciforme, mais indiretamente relacionada com o afoiçamento, e em uma forma de neoplasia maligna.

HEMATÚRIA E NECROSE PAPILAR RENAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Hematúria macroscópica aguda ou hematúria microscópica persistente.
- ▶ Ausência de cilindros hemáticos ou hemácias dismórficas (além das células falciformes).
- ▶ A ultrassonografia (US) ou tomografia computadorizada (TC) helicoidal revelam anormalidades medulares distintas.

▶ Considerações gerais

A *hematúria* na DF é uma forma especializada de crise falciforme que representa a consequência do processo de afoiçamento na medula renal, obstrução vascular e extravasamento dos eritrócitos. A PaO_2 baixa, osmolaridade elevada e ambiente ácido da medula renal levam ao afoiçamento.

▶ Patogenia

A patologia renal associada à hematúria isolada exibe alterações relativamente insignificantes, principalmente congestão da medula. A NPR mais tardia na DF é um processo focal em que alguns ductos coletores sobrevivem em área difusa de fibrose. A patologia medular relevante na DF é observada na

região dos ductos coletores, medula interna e papilas. Na fibrose medular, os vasos retos mostram-se destruídos após dilatação inicial e ingurgitação. A NPR da DF diferencia-se da observada no uso abusivo de analgésicos, em que os vasos retos são preservados, e a maior parte das lesões ocorre nos capilares peritubulares. Como os cálices são afetados distintamente e de modo sequencial na DF, é incomum haver obstrução aguda e insuficiência renal.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A hematúria macroscópica e frequentemente indolor é pronunciada e, em geral, unilateral ($E > D$) devido à maior pressão na veia renal esquerda. A hematúria, que ocorre em qualquer idade, é observada com mais frequência no traço falciforme (HbAS) (maior frequência gênica).

A NPR é habitualmente descoberta através de exame radiológico em pacientes com hematúria macroscópica indolor. Entretanto, a hematúria nem sempre está presente na NPR, e não há diferença na incidência entre os pacientes sintomáticos (65%) e os assintomáticos (62%). A NPR pode ocorrer mesmo em crianças pequenas.

A insuficiência renal aguda não é rara na DF; sendo observada mais frequentemente na presença de infecções e evidências de rabdomiólise, bem como em pacientes com níveis mais baixos de hemoglobina (Hb) (cerca de 6,4 *versus* 8,7 g/dl). A depleção de volume constitui uma causa precipitante comum. É provável que os agentes anti-inflamatórios não esteroides, sejam, em parte, responsáveis por alguns episódios de insuficiência renal aguda, tendo em vista a manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) na DF através de mecanismos envolvendo as prostaglandinas.

A rabdomiólise com insuficiência renal aguda e coagulação intravascular disseminada é observada, ainda que raramente, em indivíduos com traço falciforme submetidos a rigoroso treinamento militar, e existe um risco aparentemente maior de morte súbita inexplicada em pacientes com traço falciforme.

O priapismo é uma vasoclusão do pênis, encontrada em até 42% dos pacientes em uma série. Caracteriza-se por ereção

dolorosa com calor e hipersensibilidade, mais frequentemente ao despertar, que dura até 3 h. O priapismo pode ser precedido de episódios recorrentes de menor intensidade em vários dias ou semanas.

B. Achados laboratoriais

É incomum uma queda da Hb na hematúria aguda.

C. Exames de imagem

A maior ecodensidade das pirâmides medulares na US é típica da DF, e, na ausência de hipercalcúria, a ecodensidade medular em paciente com hematúria deve sugerir hemoglobinopatia falciforme (Fig. 49.1).

Em uma série, 39% de 189 pacientes apresentaram pelo menos baqueteamento dos cálices, e 23% NPR definida. A cicatriz cortical, como a encontrada na pielonefrite, não deve acompanhar o baqueteamento dos cálices na DF; entretanto, história de infecção parece mais comum na NPR que ocorre na DF. É frequente uma forma “medular” de NPR, com cavidade medular irregular, comumente com trajetos fistulosos. A US pode identificar, algumas vezes, a forma medular precoce da necrose papilar. Posteriormente, pode-se verificar um padrão de sombra “em grinalda” distinto de calcificação nas pirâmides medulares.

Raramente, a urografia excretora era realizada quando não se sabia do diagnóstico de DF. A TC helicoidal pode detectar a NPR mais precocemente do que a US. A refletividade US dos pacientes jovens com DF (10 a 20 anos de idade) mostrou ecogenicidade

difusa ou medular em uma minoria de pacientes, um achado que não representa NPR.

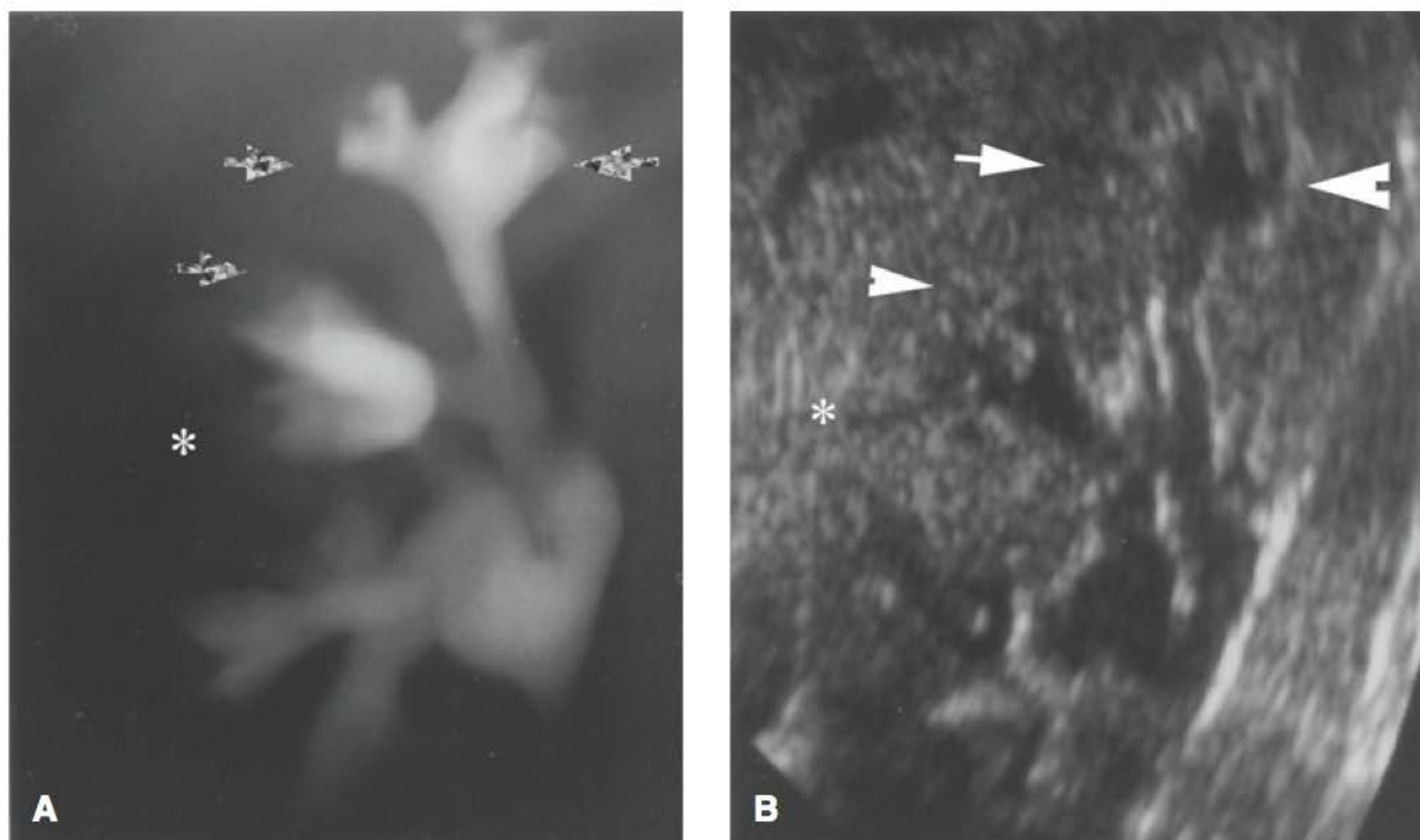
► Diagnóstico diferencial

As *crises falciformes* são episódios dolorosos de vasocclusão, frequentemente acompanhados, no segundo ou terceiro dias, de febre sem infecção documentada. A crise abdominal assemelha-se ao abdome agudo “cirúrgico”, porém habitualmente não se observa hipersensibilidade de rebote. Na hematúria macroscópica, a origem da dor é frequentemente atribuída ao rim, porém a cuidadosa palpação dos rins deve ser característica.

A hematúria macroscópica contínua ou persistente provavelmente representa uma forma de “crise falciforme” renal em paciente com HbSS ou HbAS. É preciso excluir outras causas tratáveis de hematúria, como o carcinoma medular renal característico recentemente descrito em pacientes com hemoglobina falciforme. A dor intensa torna menos provável o diagnóstico de crise falciforme renal, e um desconforto moderado frequentemente lateraliza o sangramento. A US dos rins e bexiga pode excluir o sangramento causado por cálculo ou tumor e ajudar no diagnóstico de NPR (ver adiante).

► Tratamento

1. Tendo em vista a patologia benigna da hematúria na DF, o tratamento conservador é apropriado. Com frequência, recomenda-se repouso no leito para evitar o deslocamento de coágulos hemostáticos.



▲ **Fig. 49.1** **A:** urografia excretora com TC de paciente de 18 anos com dor abdominal e hematúria. A necrose papilar é evidente nas cavidades medulares atenuadas, particularmente no polo superior (setas). As bases dos cálices estão preservadas. O cálice do polo médio apresenta possível trajeto sinusal (*). **B:** US do mesmo rim. O polo médio exibe profundas extensões na papila, provavelmente trajetos sinusais, típicos da forma “papilar” da NPR. (Reproduzida, com autorização, de Scheinman JI: The kidney in sickle cell disease. Em: *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A (editor). Academic Press, 1998.)

2. É aconselhável manter uma alta taxa de fluxo urinário, incentivando o maior aporte ou infusão de líquidos hipotônicos (4 l/1,73 m² de área de superfície por dia) em associação com a administração de diuréticos (um tiazídico ou diurético de alça, como a furosemida), o que deve ajudar a remover os coágulos da bexiga. A consequente diurese deve reduzir a osmolaridade medular, o que ajuda a aliviar o afoiçamento nos vasos retos. Os líquidos contendo sódio podem tender a aumentar a retenção de sódio (ver adiante).
3. A alcalinização da urina com 8 a 12 g de NaHCO₃ (por 1,73 m²) ao dia pode reduzir o afoiçamento no ambiente urinário, porém isso pode não ser relevante para o afoiçamento medular. A afinidade da Hb pelo O₂ teoricamente aumenta em ambiente mais alcalino.
4. Após falha do tratamento com a administração de líquidos e alcalinização, pode-se tentar o uso do ácido épsilon-aminocaproico (EACA) para inibir a fibrinólise, permitindo aos coágulos mediar a hemostasia. A dose efetiva no adulto é de 8 g/dia.
5. A localização por arteriografia e a embolização local do segmento renal acometido podem evitar a nefrectomia, raramente necessária para os casos de sangramento não controlado.
6. Os novos polímeros tensoativos podem abortar as crises falciformes e, possivelmente, a hematúria aguda da DF.
7. As estratégias gerais de tratamento da DF, ao diminuir a proporção de células reologicamente anormais, podem diminuir o risco de recidiva de vasculopatia cerebral e, provavelmente, de outras complicações. Essas estratégias consistem em transfusões frequentes e medidas para aumentar a Hb fetal, como a 5-azacitidina e hidroxiureia.

Ballas SK *et al.*: Safety of purified poloxamer 188 in sickle cell disease: phase I study of a nonionic surfactant in the management of acute chest syndrome. *Hemoglobin* 2004;28:85.

Lang EK *et al.*: Multiphasic helical CT diagnosis of early medullary and papillary necrosis. *J Endourol* 2004;18:49.

Rees DC *et al.*: Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744.

DISFUNÇÃO TUBULAR



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Defeito de concentração — máximo de 414 mOsm/kg depois de 8 a 10 h de privação de água, em comparação com 911 mOsm/kg em controles. Este processo é reversível com transfusão em crianças. A capacidade de diluição da urina mostra-se normal.
- ▶ *Acidose tubular renal (ATR) distal incompleta* (pH urinário mínimo de 5,8 versus 5,1 em controles).
- ▶ Comprometimento da secreção de K⁺ — resistência à aldosterona.
- ▶ Menor secreção de creatinina (Cr).

Considerações gerais

A disfunção tubular da DF manifesta-se por defeito na concentração de urina, sendo a diluição mantida. As funções de secreção de íons hidrogênio e de potássio ficam apenas discretamente afetadas, e os mecanismos tubulares proximais se mostram exagerados.

Patogenia

O afoiçamento e congestão vascular da medula, bem como a hematúria macroscópica associada a fluxo sanguíneo lento que não consegue remover o sódio reabsorvido provavelmente são responsáveis pelos defeitos de concentração reversíveis observados em crianças tenras. A fibrose medular e destruição permanente dos ductos coletores resultam em defeitos de concentração irreversíveis.

A produção de vasopressina encontra-se normal na DF, e o defeito de concentração não responde à vasopressina.

Como a diluição da urina depende da reabsorção de solutos no ramo ascendente cortical da alça de Henle, não afetado em pacientes com DF, a capacidade de diluição da urina apresenta-se normal.

Dado que excreção de ácido depende de um gradiente de prótons mais associado às células dos ductos coletores “intercaladas” corticais (não afetadas), é improvável que ocorra um grave defeito de acidificação. Entretanto, como os néfrons justamedulares, que reabsorvem HCO₃⁻, também ficam gravemente acometidos na DF, pode ocorrer algum defeito na excreção de ácido e K⁺.

A. Processos secretores tubulares

Os *processos secretores tubulares* mostram-se preservados na DF, de modo que há significativa disparidade entre a depuração de creatinina (CCr) e a da inulina (CIn), uma expressão da maior secreção tubular de Cr na DF. A maior CCr normalmente produzida por uma carga de Cr é perdida na DF, mostrando uma perda da reserva secretora de Cr. A secreção de ácido úrico encontra-se aumentada, podendo representar uma adaptação funcional à elevada produção de ácido úrico.

B. Papel das prostaglandinas na disfunção tubular da doença falciforme

O aumento das *prostaglandinas* (PG) vasodilatadoras pode ajudar a explicar a disfunção tubular da DF. A inibição das PG pela indometacina em geral diminui minimamente a excreção fracionada de Na (FE_{Na}) (em 16%). Todavia, na DF esse declínio na FE_{Na} é ainda mais exagerado (42%). As PG também parecem ter um efeito maior do que o normal sobre o aporte de sódio no segmento diluidor distal. A diluição da urina, em condições normais, não é afetada pela inibição das PG, mas diminui essa capacidade de diluição da urina na DF.

Os pacientes com DF são incapazes de aumentar a excreção de ácido efetiva em resposta à inibição da síntese das PG pela indometacina, devido a menor excreção de NH₄⁺. É provável que a excreção de NH₄⁺ seja normalmente mantida em seu valor máximo na DF pelas PG endógenas.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A anormalidade tubular mais comum na DF consiste em um defeito da concentração de urina, que pode ser medido até no traço falciforme. Nas crianças, o defeito de concentração pode ser acompanhado de enurese e maior risco de desidratação durante a privação de água. Tal defeito é exclusivo das hemoglobinopatias falciformes, visto que não foi descrito qualquer defeito de concentração nas outras anemias. A diluição da urina permanece normal.

B. Achados laboratoriais

A DF pode ser complicada por ATR distal incompleta, embora isso habitualmente não seja um problema clínico. O pH urinário mínimo obtido em resposta a uma carga de NH_4Cl não é tão baixo quanto o de controles (5,8 *versus* 5,1), porém a excreção total de NH_4 se mantém normal. Em consequência, observa-se redução da acidez titulável. Com a tendência a menor secreção de K^+ , este quadro assemelha-se a acidose tubular renal do tipo IV devido a uma falência de órgão-alvo independente da aldosterona, secundária à fibrose medular.

Embora haja um deslocamento de K^+ no interior das células, protetor contra a grande carga de K^+ liberada das células falciformes, esse desvio encontra-se sob a estimulação β_2 , de modo que os betabloqueadores ou a inibição da ECA podem resultar em hiperpotassemia.

A resposta diurética mostra-se deficiente na DF, visto que depende desse maior aporte de sódio distal. A reabsorção tubular proximal de fosfato, que segue habitualmente a reabsorção de sódio, também se mostra maior, o que também pode causar hiperfosfatemia, particularmente na presença da maior carga de fosfato gerada pela hemólise.

► Tratamento

Em geral, não há necessidade de tratamento dos distúrbios tubulares na DF se a função renal se mantém normal. Porém, o risco de desidratação em decorrência da menor capacidade de concentração urinária exige tratamento mais precoce da diarreia ou dos vômitos.

1. Deve-se evitar a expansão de volume como tratamento das crises falciformes. A administração de grandes volumes de líquidos convencionais contendo sódio a pacientes significativamente anêmicos com maior reabsorção de sódio pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva.
2. Pode ser difícil tratar o edema que acompanha a anemia grave devido à menor resposta aos diuréticos.
3. O K^+ pode estar elevado devido à hemólise, particularmente na insuficiência renal. Os betabloqueadores ou a inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser evitados, visto que podem agravar a hiperpotassemia.

Bayazit AK *et al.*: Renal function in children with sickle cell anemia. Clin Nephrol 2002;57(2):127.

GLOMERULOPATIA FALCIFORME E INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- A proteinúria constitui a característica essencial da nefropatia sensível aos esteroides (NSE) crônica. Entre os adultos com DF, 15 a 40% apresentam proteinúria anormal ou síndrome nefrótica.
- A evolução da síndrome nefrótica na DF para a insuficiência renal pode ser mais rápida do que em outras causas de síndrome nefrótica.
- A hipertensão é incomum na DF (2 a 6%) em comparação com a incidência publicada de 28% para a população negra dos EUA em todas as faixas etárias.

► Considerações gerais

A insuficiência renal crônica (IRC) constitui uma falência orgânica importante na DF, provavelmente em decorrência da progressão da glomerulosclerose segmentar focal (GESF). De modo global, 5 a 18% dos pacientes com DF irão desenvolver IRC.

► Patogenia

A hiperfiltração é reconhecida na DF pelo aumento da TFG, particularmente em crianças. Um aumento ainda maior no fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) (todo o plasma que passa pelas unidades de filtração) resulta em uma fração de filtração — a proporção filtrada de uma substância que flui através do rim — mais baixa que o normal. O aumento do fluxo sanguíneo cortical por si só pode provocar diminuição da secreção tubular ao limitar a difusão a partir do rápido fluxo de plasma. Alternativamente, pode-se observar um aumento distinto da permeabilidade glomerular (avaliado por dextranos) na nefropatia da DF, não explicado por alterações exclusivamente hemodinâmicas. A “hiperfunção” tubular proximal na DF pode constituir uma compensação para a lesão tubular distal mediada pelos sistemas de PG (ver anteriormente). O efeito final da inibição das PG consiste em reverter a hiperfiltração. O FPRE acentuadamente maior e a diminuição da fração de filtração da DF retornam a seus valores normais. Se a hiperfiltração for um antecedente necessário da glomerulopatia na DF, as prostaglandinas poderão explicar o desenvolvimento precoce de GESF.

A glomerulopatia na DF é atribuída a mecanismos imunopatogênicos devido ao relato de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Todavia, hoje a maioria das autoridades concorda que as evidências de depósito de imunocomplexos estão habitualmente ausentes em pacientes portadores de DF com proteinúria maciça.

Os possíveis mecanismos da nefropatia da DF associada à GESF são hiperfiltração e hipertrofia glomerular. A hiperfiltração, combinada com lesão endotelial direta em consequência da oclusão pelas células falciformes, pode levar à hiperplasia endotelial e, por fim, à fibrose. Qualquer hipótese aventada deve

levar em consideração o fato de que a hipertrofia glomerular está sempre presente na DF, provavelmente relacionada com a própria anemia, e a proteinúria não é invariavelmente observada na DF nem parece relacionada com o número e intensidade das crises falciformes, nem com a presença de hematúria ou NPR demonstrada.

A hipertensão sistêmica está notavelmente ausente nesses pacientes. Hiperfiltração, hipertrofia glomerular e GESF não implicam que estes achados sejam sequenciais ou etiológicos. Um estímulo comum pode ser operante, como os hormônios de promoção do crescimento e as citocinas inflamatórias, aos quais o glomérulo pode ser sensível. É possível que a GESF seja mais a consequência do que a causa da fibrose intersticial, que poderia obstruir os capilares glomerulares eferentes, elevando a pressão intraglomerular e resultando em esclerose progressiva (reativa).

Há suspeita de que o ferro depositado na forma de hemosiderina nas células tubulares possa desempenhar um papel na nefropatia crônica da DF, porém o mecanismo envolvido não está esclarecido. Experimentalmente, os complexos de ferro saturados podem induzir a uma síndrome nefrótica em coelhos.

► Prevenção

A prevenção da nefropatia falciforme (NF) ou de sua evolução pode envolver medidas para evitar tanto as crises falciformes quanto a hiperfiltração (ver adiante).

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A associação de *proteinúria* significativa com DF era frequentemente reconhecida de modo esporádico e habitualmente descrita como um processo nefrítico.

Atualmente, a definição de NF mais aceita está associada à proteinúria na faixa nefrótica. Embora não tenham sido conduzidos estudos a longo prazo, parece que a NF possui uma evolução mais rápida do que as outras causas de síndrome nefrótica. Cerca de 33% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal em 2 anos. O início da insuficiência renal é anunciado por eritropoiese cada vez mais ineficaz e está associado a um tempo de sobrevida de 4 anos.

B. Achados laboratoriais

A *hiperfiltração* complica a estimativa da TFG, cujos limites superiores da faixa normal não estão bem definidos mesmo com o “padrão ideal” de depuração da inulina. A confiabilidade dos métodos de depuração que podem substituir a depuração da inulina certamente não foi validada na faixa elevada. Para a maior parte das finalidades clínicas, não há necessidade de medição acurada da TFG. Uma diminuição da TFG, particularmente quando acompanhada de proteinúria, constitui um evento nefasto.

C. Exames de imagem

Para finalidades clínicas, a US renal deve ser adequada para estimar o tamanho dos rins e excluir a probabilidade de carcinoma medular renal (ver a Fig. 49.1).

D. Exames especiais

O achado glomerular habitual na nefropatia falciforme consiste na GESF, intimamente associada à hipertrofia glomerular. A imunofluorescência só é positiva para a IgM, C3 e C1q irregularmente nos segmentos escleróticos. A microscopia eletrônica confirma a ausência de depósitos densos do tipo de imunocomplexos. Há expansão eletrtransparente focal da zona subendotelial, com interposição ocasional de células mesangiais. Não se observou material de matriz mesangial novo que pudesse sugerir GNMP.

► Diagnóstico diferencial

A proteinúria detectada por tiras reagentes em paciente com DF deve ser quantificada, e avaliada a função renal. Devem-se considerar outras doenças além da glomerulopatia falciforme. Na hematúria, os cilindros hemáticos podem indicar outra patologia distinta da glomerulopatia falciforme. A hipertensão, hipocomplementemia e anticorpos antinucleares também sugerem diagnósticos diversos. Com base nos achados relativamente uniformes em nossas séries, poucos outros exames adicionais são indicados. Foi verificada microalbuminúria em pacientes portadores de DF com mais de 9 anos de idade, e a sua presença pode prever os com futura glomerulopatia.

► Tratamento

- A alentecimento da progressão da NF para a insuficiência renal crônica (IRC) na DF envolve modificações na fisiologia que também afetam os fatores de crescimento.
- Os esforços para reduzir as crises falciformes têm valor desconhecido.
- O transplante renal para a insuficiência renal terminal pode melhorar notavelmente a sobrevida do paciente em comparação com a diálise.

Os pacientes com proteinúria em nossa série não foram os com as crises falciformes mais frequentes nem com a anemia mais grave. Entretanto, alguns fatores na doença falciforme devem predispor à nefropatia. Por conseguinte, é razoável procurar minimizar o afoiçamento e os fatores que comprovadamente promovem a GESF em outras doenças primárias ou em modelos animais; todavia, não se sabe se as alterações hemodinâmicas podem alterar a progressão da GESF para a IRC.

A. Restrição de proteína

Como o elevado aporte de proteína acelera o desenvolvimento de GESF em ratos uninefrectomizados, sem necessariamente causar hiperperusão glomerular, é interessante considerar a restrição proteica no tratamento da nefropatia da DF, como está sendo tentada em várias formas de doença renal. Nas crianças, a restrição no aporte de proteína pode estar associada a riscos indevidos. O retardo do crescimento e do desenvolvimento já representa um risco particular no paciente com DF. Por conseguinte, aconselhamos apenas evitar um aporte de proteína excessivamente alto, maior do que a cota dietética recomendada.

B. Inibição da enzima conversora de Angiotensina

A hiperperusão glomerular e proteinúria podem ser mediadas através de um aumento da pressão capilar glomerular, cuja redução pela inibição da ECA pode proteger o glomérulo da GESE.

Em nosso estudo clínico de 2 semanas da terapia com enalapril em 10 pacientes com nefropatia da DF leve, não houve alteração significativa da pressão arterial, TFG (CIn) e FPRE (depuração do ácido *p*-aminoipúrico), e a proteinúria diminuiu em 57%, porém retornou ao valor basal após a interrupção do tratamento. Um estudo clínico controlado mais recente, de 6 meses, com enalapril em 22 pacientes portadores de DF com microalbuminúria mostrou significativa diminuição no grupo de tratamento, e houve aumento no grupo de controle. Não foi testado se a terapia a longo prazo com inibidores da ECA possui algum efeito positivo na prevenção da insuficiência renal.

C. Outros tratamentos

O tratamento do paciente com DF e insuficiência renal tem sido pouco explorado, sendo os problemas da IRC apenas intensificados pela DF. Os pacientes com insuficiência renal, mesmo quando leve, podem apresentar anemia sintomática, exigindo transfusão. Em alguns pacientes, o tratamento com eritropoietina pode restaurar, de modo variável, a concentração de hemoglobina para níveis mais elevados. Alguns pacientes são tratados com hidroxiureia mais eritropoietina com benefício aparente.

D. Diálise e transplante

O transplante renal constitui uma opção mais satisfatória do que a diálise a longo prazo para o paciente portador de DF com IRC.

Em nossa revisão dos arquivos do U. S. Renal Data System de 2000, encontramos 1.656 pacientes com DF, dos quais 237 transplantados e 1.419 sem transplante, que não tiveram outras causas de IRC a não ser provavelmente a NF. Embora no grupo de pacientes com DF transplantados a sobrevida tenha sido pior que a dos pacientes afro-americanos sem DF, os tempos de sobrevida projetados no quadro estatístico da duração média de vida ainda estiveram bem próximos, com sobrevida de aproximadamente 50% em 15 anos. Usando uma coorte de pacientes afro-americanos ajustada à idade como controles, a diferença desapareceu estatisticamente. Comparando os pacientes com DF sem transplante com a coorte de pacientes afro-americanos, a sobrevida foi bem diferente, porém se mostrou extremamente baixa em ambos os grupos: 14% para os pacientes com DF e 25% para os pacientes afro-americanos em 10 anos. Uma comparação dos 153 pacientes portadores de DF submetidos a transplante com os que não receberam transplante mostrou uma curva de sobrevida bem melhor, de 56% *versus* 14% em 10 anos.

Esses resultados indicam que o transplante representa melhor opção para o paciente portador de DF com insuficiência renal. Entretanto, os resultados podem ser menos satisfatórios do que para os outros pacientes afro-americanos, e houve perda de enxertos devido a eventos de afoçamento maciço demonstráveis.

O transplante de medula óssea pode curar a DF, e a possibilidade de sua associação com outros transplantes será certamente explorada. Contudo, será preciso cautela, tendo em vista o possível aumento do parvovírus, um agente comum da crise aplásica que pode ser particularmente perigoso no paciente transplantado.

Experimentos em animais mostraram dados promissores de que a transdução genética de uma hemoglobina antiafoçamento pode curar o afoçamento em camundongos.

Datta V *et al.*: Microalbuminuria as a predictor of early glomerular injury in children with sickle cell disease. *Indian J Pediatr* 2003;70:307.

Papassotiriou I *et al.*: Increased erythropoietin level induced by hydroxyurea treatment of sickle cell patients. *Hematol J* 2000;1:295.

NEOPLASIA RENAL



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Manifesta-se na forma de hematúria macroscópica e dor abdominal no flanco, menos comumente com perda de peso e massa palpável.
- ▶ Sua possibilidade exige a pesquisa de hematúria com alguma modalidade de imagem, pelo menos US.
- ▶ Com sobrevida de apenas 15 semanas a partir do momento da cirurgia e poucas evidências de resposta a diferentes imunoterapias e quimioterapias, o diagnóstico precoce constitui a melhor opção terapêutica.

Considerações gerais

Um carcinoma de células medulares distinto em alguns pacientes com DF é excepcionalmente agressivo. Seu desenvolvimento está provavelmente relacionado com a outra patologia medular renal da DF, NPR e fibrose medular.

Saxena AK *et al.*: Should early renal transplantation be deemed necessary among patients with end-stage sickle cell nephropathy who are receiving hemodialytic therapy? *Transplantation* 2004;77:955.

Scheinman JI: Sickle cell disease and the kidney. *Semin Nephrol* 2003;23:66.

Hemodiálise

Michael V. Rocco, MD, MSCE, e
Shahriar Moossavi, MD, PhD

50

► Considerações gerais

A difusão e convecção constituem as principais forças responsáveis pelo transporte de soluto através de uma membrana. A difusão é influenciada por gradientes de concentração bem como pelas características do soluto (p. ex., peso molecular e carga) e as da membrana (dimensão e número de poros). A remoção de soluto por difusão é intensificada por amplos gradientes de concentração, por solutos de pequenas dimensões bem como por membranas com área superficial ampla e muitos poros de grandes dimensões. O gradiente de concentração pode ser maximizado utilizando fluxos de contracorrente de sangue e dialisado.

Na convecção, a pressão hidrostática ou osmótica força a água através da membrana. O transporte de água facilita a passagem de soluto pela membrana. O termo ultrafiltração descreve a remoção de soluto e de fluidos por convecção.

Na hemodiálise, a difusão é o mecanismo predominante para a remoção de soluto, ocorrendo por convecção a eliminação de quantidades menores de soluto. Consequentemente, a hemodiálise é bastante eficaz para remover solutos de baixo peso molecular, embora relativamente ineficaz para remover os solutos de dimensões maiores. Além disso, a hemodiálise constitui um meio ineficaz para a remoção de substâncias com ligações proteicas. Somente a porção livre destes solutos se difunde através da membrana, permitindo sua remoção. Por isso, a taxa de remoção de compostos com ligação proteica depende da concentração de solutos livres, das dimensões proteicas e da taxa de reposição de solutos não ligados.

Na hemofiltração, a convecção é o mecanismo predominante da remoção de soluto; consequentemente, esse procedimento é capaz de remover os solutos de peso molecular maior nos casos em que forem acoplados a membrana dialítica com poros maiores.

► Tratamento

A. Indicações para iniciar a terapia de diálise crônica

A terapia de hemodiálise crônica é uma opção nos casos em que os pacientes apresentam taxas de filtração glomerular (TFG) estimadas inferiores a 15 mL/min. As quatro variáveis da equação

do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) permitem estimar a TFG na maioria dos pacientes. A coleta de urina de 24 h para a realização dos testes de creatinina e ureia deve ser feita em pacientes que tenham massa muscular reduzida devido a condições médicas, como amputação ou limitação de mobilidade resultante de insuficiência cardíaca congestiva, claudicação, doença pulmonar crônica que exija terapia com oxigênio etc. Não há estudo randomizado sugerindo o momento exato para iniciar a terapia de diálise crônica. Por isso, o julgamento clínico é importante para tomar tal decisão em cada caso.

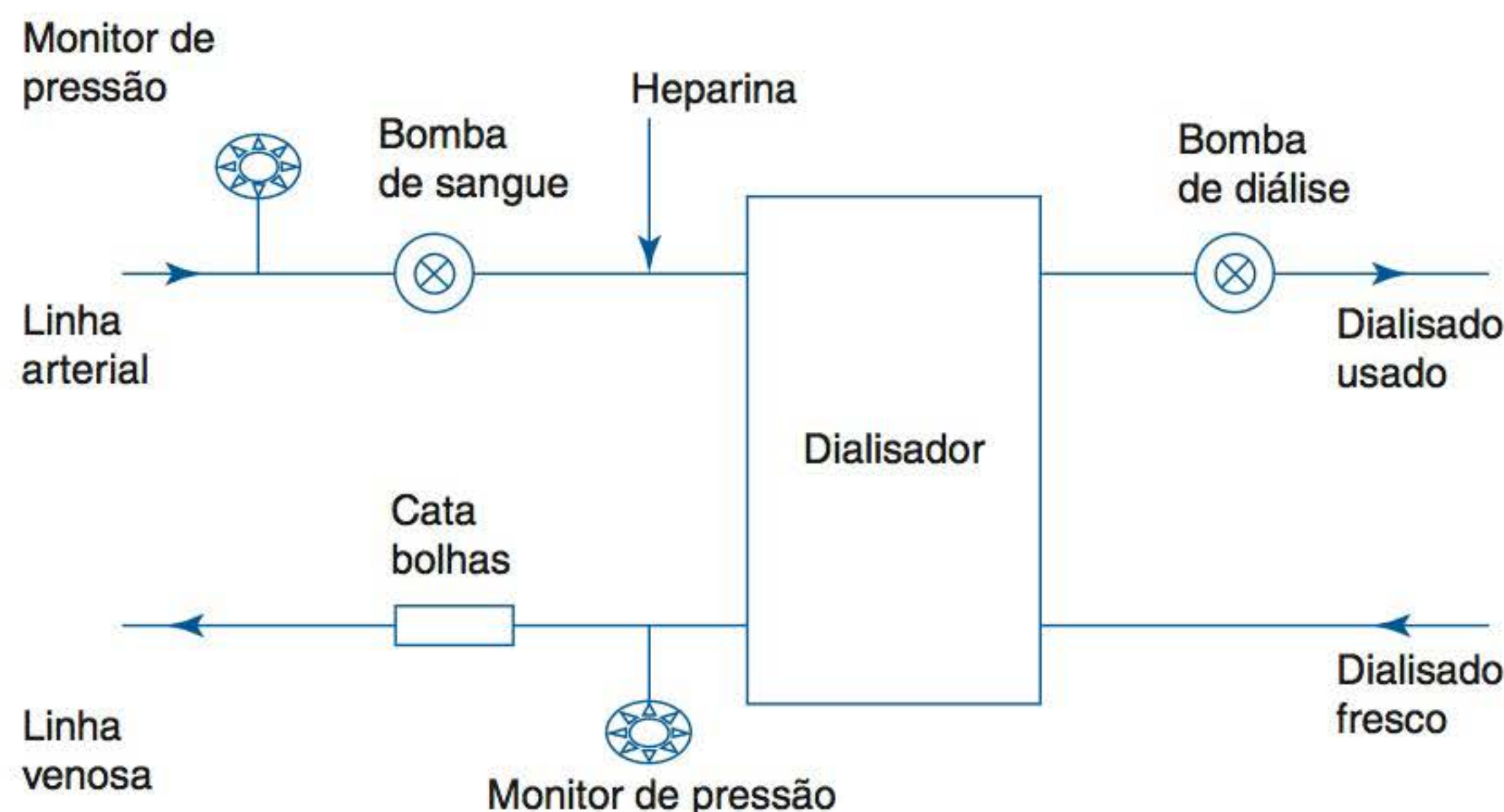
1. Início precoce da diálise — Existem indicações específicas para iniciar a terapia de hemodiálise crônica em níveis superiores à TFG de 15 mL/min. Estas condições consistem em sobrecarga não tratável de fluidos que não responda à ação dos diuréticos, hiperpotassemia que não responda a terapias médicas, acidose metabólica que não tenha sido totalmente corrigida por terapias médicas, má nutrição ou perda de peso não atribuível a outras condições médicas, ou declínio do estado funcional. Às vezes, torna-se necessário iniciar terapias dialíticas domiciliares em níveis mais elevados de TFG para minimizar a dificuldade com treinamento em casos de disfunção neurológica que possam ocorrer em níveis mais baixos de TFG.

2. Início tardio da diálise — A diálise pode ser iniciada mais tarde em pacientes assintomáticos sob o ponto urêmico, pacientes com estado nutricional adequado e pacientes que não apresentam declínio no peso seco ou nos níveis séricos de albumina. Os pacientes devem ser reavaliados regularmente para verificar se houve alguma alteração nesses parâmetros em caso de postergação da terapia de reposição renal.

B. Aparelho

Os principais componentes do equipamento de diálise são a bomba de sangue, dialisador, bomba de dialisado, monitores de segurança e alarmes (Figura 50.1).

1. Dialisador — O rim artificial ou dialisador consiste em compartimento de sangue, compartimento de dialisado e membrana semipermeável. A área superficial da membrana do dialisador



▲ Fig. 50.1 Aparelho para hemodiálise.

pode ser ampliada com placas paralelas ou fibras ocas. A área superficial da maior parte dos dialisadores utilizados em adultos varia entre 1,5 e 2,1 m². Nos dias atuais, os dialisadores com placas paralelas raramente são utilizados. A maior parte das membranas dialíticas em uso é fabricada a partir de uma grande variedade de materiais sintéticos, como a poliamida, polimetilmetacrilato, acrilonitrila-metalilsulfonato de sódio (AN-69), poliacrilonitrila, policarbonato e polissulfona. Nos EUA, as membranas celulósicas estão sendo utilizadas com frequência cada vez menor.

O contato entre o sangue e a membrana resulta na ativação do sistema do complemento com a liberação de bradicinina ou citocinas. A biocompatibilidade da membrana de diálise depende não apenas do material utilizado mas também do grau de contato do sangue com o dialisado. Membranas celulósicas não substituíveis ativam o sistema do complemento. No caso dos filtros baseados em celulose, os grupos hidroxílicos da celulose foram substituídos por acetato ou pela adição de um material sintético para diminuir a ativação do complemento.

2. Características da membrana e eliminação de soluto — As membranas de alta eficiência têm capacidade de remover solutos pequenos. A remoção de solutos menores é uma função da área superficial da membrana. Membranas de alta eficiência possuem áreas superficiais maiores. A eficiência dos dialisadores é medida pela eliminação de ureia (MW 60) e expressa como $K_{\text{Oa}}_{\text{ureia}}$. A remoção, em um grau maior, de solutos com pesos moleculares maiores é feita por meio de membranas com poros grandes, conhecidas por membranas de alto fluxo. As membranas de alto fluxo e muitas membranas de alta eficiência também são capazes de atingir taxas elevadas de filtração. A permeabilidade de uma membrana à água é especificada pelo respectivo coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}).

Em geral, a eliminação de creatinina (MW 113) por um dialisador é aproximadamente 20% menor do que a eliminação de ureia a despeito de diferenças mínimas no peso molecular. A remoção de fósforo (MW 31) por meios dialíticos depende principalmente do tempo semanal disponível para diálise, eficiência do dialisador e nível de fósforo na pré-diálise. Durante a diálise, o fósforo é removido rapidamente do plasma, mas não

do compartimento intracelular. O lento equilíbrio entre esses compartimentos e o osso é o principal fator limitante da remoção de fósforo.

Historicamente, a eliminação de moléculas intermediárias foi definida pela eliminação de vitamina B₁₂ (MW 1.355). Entretanto, a eliminação da vitamina B₁₂ é lenta por causa do alto grau de ligação proteica. Consequentemente, nos dias atuais muitos dialisadores de alto fluxo são classificados de acordo com a eliminação de moléculas, como a β_2 -microglobulina (MW 11.800). A introdução dos dialisadores de alto fluxo no mercado melhorou a eliminação da β_2 -microglobulina. A despeito dessas melhoras, a concentração sérica da β_2 -microglobulina ainda permanece acentuadamente elevada em pacientes hemodialíticos anúricos que utilizam dialisadores de alto fluxo. A deposição de β_2 -microglobulina é a causa da amiloidose associada à diálise.

3. Reutilização de dialisadores — Nos EUA, a reutilização de dialisadores é uma prática comum em unidades ambulatoriais de diálise, embora seja menos comum em outros países. Nos EUA, a Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) elaborou um método especial para os processos de reutilização. Os dialisadores devem ter etiquetas com a identificação dos pacientes. Antes da primeira utilização de um dialisador, é necessário medir o volume capilar total (VCT).* Depois do tratamento dialítico, é preciso enxaguar a membrana com solução salina normal, lavar com pressão e limpar com alvejante ou mistura de peróxido de hidrogênio. Os alvejantes, se forem usados em altas concentrações impróprias, podem danificar a membrana, aumentando a perda de proteínas com a diálise. Após a limpeza, o desempenho da membrana deve ser avaliado por meio da medição do volume capilar total. Sendo o novo valor do VCT superior a 80% do valor original, isto significa que passou no teste de desempenho, e a membrana poderá ser reutilizada depois de desinfecção e esterilização com mistura de peróxido de hidrogênio, formaldeído ou glutaraldeído. A esterilização das membranas de polissulfona pode ser feita pelo uso de calor. A etapa final do processo de reutilização é a remoção do

* N.T.: também conhecido como *priming* mesmo em nosso meio.

germicida. O germicida residual causa uma sensação de queimação, coceira ou outras reações alérgicas ao iniciar a hemodiálise. A reutilização de dialisadores requer consentimento informado. Os pacientes com bacteriemia ou hepatite B devem ser excluídos do processo de reutilização de dialisadores. O HIV e hepatite C não são considerados contraindicações para reutilização.* De maneira geral, a biocompatibilidade da membrana melhora com a reutilização do dialisador. A exposição ao sangue pode provocar revestimento proteico na membrana, o qual pode diminuir a ativação complementar. Os dialisadores podem ser reutilizados dezenas de vezes sem perda significativa de eficácia. Reduções no número de reutilizações indicam aumento na taxa de coagulação nas fibras ocas que, em geral, melhora com a prescrição de anticoagulação.

4. Máquina de diálise — A bomba de sangue movimenta o sangue da linha arterial, passando pelo dialisador e retornando para a linha venosa. A velocidade da bomba de sangue pode ser ajustada na faixa entre 200 e 600 mL/min. Em qualquer momento, aproximadamente 200 a 250 mL de sangue permanecem fora do corpo do paciente. A bomba de diálise suciona o fluido dialítico (dialisado) para fora do dialisador, produzindo uma pressão transmembrana (negativa) que pode ser ajustada até atingir a remoção desejada de fluidos. As máquinas de diálise mais modernas fazem o ajuste automático da pressão transmembrana com base no volume a ser removido durante a sessão de diálise e no tipo de perfil de ultrafiltração selecionado. Em geral, a taxa de fluxo de dialisado varia entre 500 e 800 mL/min, sendo regulada entre 100 e 200 mL/min acima da taxa de fluxo sanguíneo. A temperatura do dialisado também pode ser ajustada, provocando temperaturas mais baixas vasoconstrição periférica, melhorando, consequentemente, a estabilidade hemodinâmica do paciente.

Durante o tratamento dialítico, é possível monitorar as pressões arterial e venosa. A pressão arterial deve ser medida antes da bomba de sangue para evitar sucção excessiva de sangue; a pressão venosa deve ser medida antes do retorno de sangue para o acesso vascular para evitar excesso de resistência. Pressão venosa elevada no ponto de acesso sugere a presença de dificuldade de fluxo venoso externo, que pode resultar de estenose da saída do acesso, coagulação na câmara venosa do cateter, estenose em vasos nativos que drenam o ponto de acesso, ou torção nas linhas de sangue. Pressão arterial negativa elevada indica acesso imaturo, estenose ou formação de cicatrizes na área de acesso, sucção na parede dos vasos ou uso de agulhas ou cateteres longos ou de calibre pequeno.

Outras proteções de segurança das máquinas de diálise consistem em: coletor de ar (“cata bolha”) para a detecção de embolia aérea, detector de vazamento para verificar a presença de sangue no compartimento de diálise e medidor de condutividade do dialisado para detectar funcionamento inadequado na mistura da solução de diálise. O acionamento de qualquer um desses dispositivos dispara o alarme e, em alguns casos, desliga a máquina. Sempre que for detectado algum vazamento de sangue, será necessário substituir o filtro capilar e o paciente deverá receber tratamento com antibióticos para evitar uma possível contaminação do sangue pela solução dialítica.

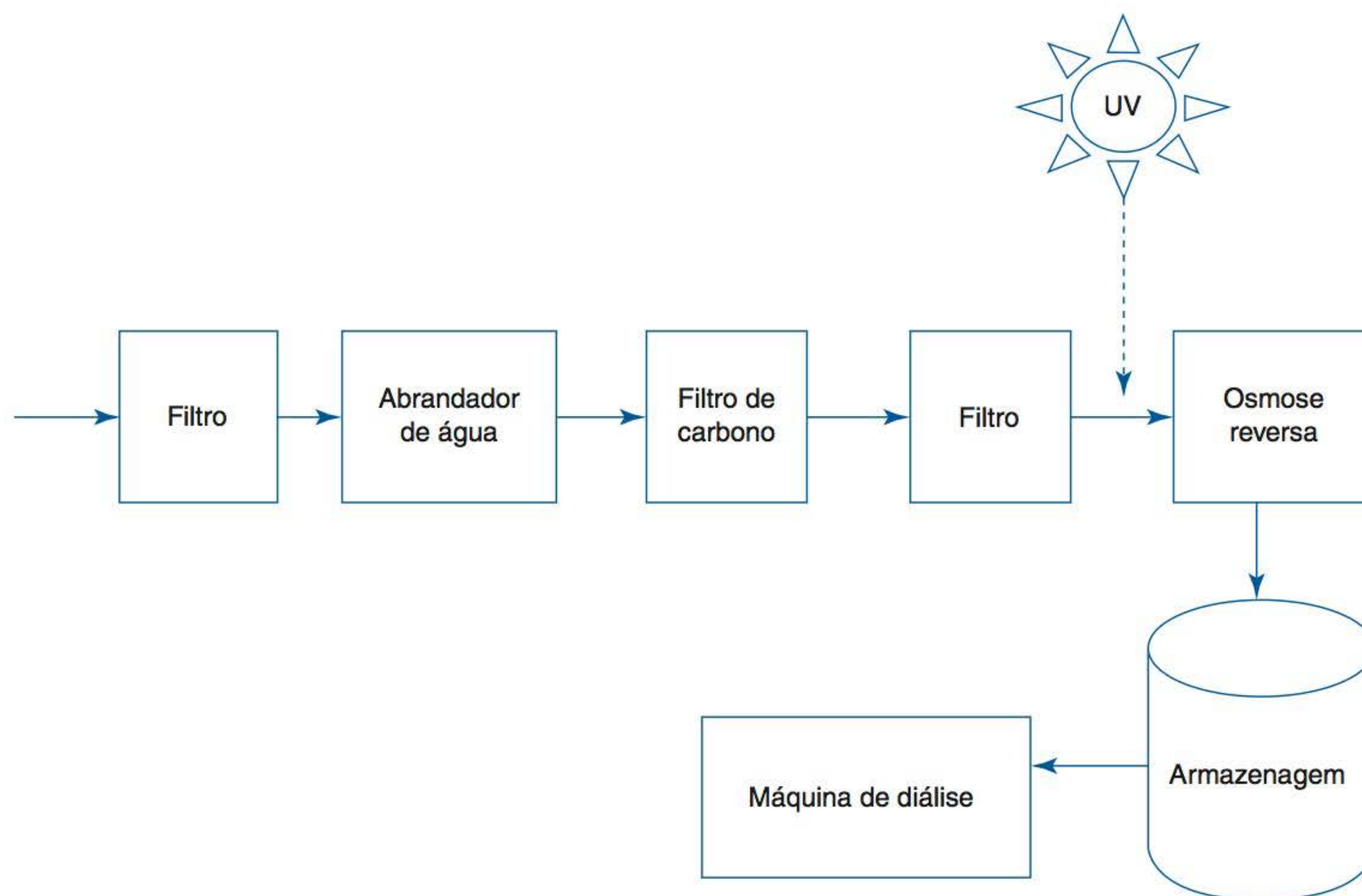
* N.T.: pela legislação brasileira, é vetado o reuso para o HIV, sendo permitido para as hepatites B e C, mas em ambientes separados.

5. Solução dialítica — Os principais componentes eletrolíticos da diálise são o sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto, bicarbonato e glicose (Quadro 50.1). Em algumas máquinas de diálise, é possível alterar a concentração de sódio durante uma sessão de tratamento (modelagem de sódio). As concentrações de potássio e cálcio podem sofrer alterações de acordo com a química sanguínea do paciente. O cálcio e magnésio reagem com o bicarbonato em ambientes alcalinos e se precipitam como sais de carbonato. Estes componentes são armazenados separadamente, devendo a solução de diálise final ser preparada durante o tratamento, misturando a solução concentrada desses componentes com água tratada.

6. Tratamento da água — A água da diálise é obtida por meio do processamento da água coletada na rede de abastecimento municipal (Figura 50.2). O processamento deve seguir as orientações desenvolvidas pela AAMI. Cada tratamento dialítico utiliza cerca de 100 L de água no preparo da solução. A água corrente é contaminada com compostos orgânicos e inorgânicos, metais pesados e oligoelementos, bactérias e endotoxinas. Nas áreas em que a água corrente for pesada, o uso de abrandadores facilitará a remoção do cálcio e magnésio. A remoção de contaminantes orgânicos, como cloroetileno, benzeno, tolueno, pesticidas, herbicidas, cloramina, cloro e outros halogênios, é feita com filtros de carbono. Alguns órgãos municipais adicionam cloramina para facilitar o processo de purificação da água. Tal agente pode causar hemólise mesmo em concentrações extremamente baixas. Depois do processamento da água corrente seguindo os referidos passos preliminares, o processamento final para a remoção de contaminantes ocorre por osmose reversa (OR) ou deionização. A OR remove os contaminantes, forçando a água através de membrana semipermeável que utiliza altas pressões. A osmose reversa é muito eficaz para remover bactérias, vírus, pirogênios e metais pesados, como o alumínio. A luz ultravioleta também pode danificar e fragmentar bactérias. Entretanto, mesmo assim é necessário remover os resíduos bacteriológicos pelo sistema de osmose reversa. A deionização substitui os contaminantes iônicos por hidrogênio ou íons de hidroxila. Além disso, a adição de vários filtros melhora a qualidade da água. A utilização de um pré-filtro de 5 µm permite remover as partículas maiores no início do processo de tratamento da água. A remoção de partículas finas é feita com filtros especiais antes da OR para proteger o sistema de osmose reversa. E a inclusão de microfiltros intensifica a remoção de contaminantes microbianos. O fluido de diálise de qualidade-padrão não está livre da ação de bactérias e endotoxinas.

Quadro 50.1 Composição da solução dialítica

Sódio	137 (135 a 148) mEq/L
Potássio	2,0 (0 a 3,0) mEq/L
Cálcio	2,5 (0 a 3,5) mEq/L
Magnésio	0,75 mEq/L
Cloreto	106 mEq/L
Bicarbonato	33 mEq/L
Acetato	4,0 mEq/L
Dextrose	200 mg/dL



▲ **Fig. 50.2** Sistema de tratamento de água.

Há recente tendência de usar água ultrapura, especialmente em dialisadores de alto fluxo. Em diálise, a expressão água ultrapura significa água sem pirogênicos.

Cappelli G *et al.*: Water treatment for hemodialysis: a 2005 update. *Contrib Nephrol* 2005;149:42.

Chelamcharla M *et al.*: Dialyzer membranes as determinants of the adequacy of dialysis. *Semin Nephrol* 2005;25:81.

Huang Z *et al.*: Determinants of small solute clearance in hemodialysis. *Semin Dial* 2005;18:30.

Ward RA: Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004;17:489.

procedimento fornece tempo adequado à correção de quaisquer revisões, como, por exemplo, estenose arterial ou veias colaterais, assim como o tempo necessário à maturação da fístula arteriovenosa. Deve-se colocar um enxerto AV pelo menos no período entre 3 a 6 semanas antes do início previsto da hemodiálise. Além da análise do histórico e exame físico, a avaliação pré-operatória do paciente deve incluir a avaliação das artérias braquial e radial, bem como das veias periféricas por ultrassonografia (US) Doppler. Em casos específicos, é imprescindível fazer a avaliação das veias centrais, em especial se o paciente teve cateteres jugulares internos ou subclávios precedentes.

C. Acesso

Em pacientes com TFG inferior a 30 mL/min, as veias do antebraço e braço, adequadas a acesso permanente na hemodiálise, não devem ser usadas para venopunção, colocação de cateteres intravenosos ou de cateteres subclávios ou linhas de cateter central de inserção periférica (PICC). As discussões sobre a escolha da modalidade de diálise deverão iniciar no momento em que a TFG estimada do paciente for inferior a 30 mL/min. Depois que o paciente escolher a hemodiálise como modalidade preferida, deverá ser colocado um acesso permanente, em tempo hábil, para assegurar sua funcionalidade no momento em que o paciente iniciar a terapia de hemodiálise crônica. Em geral, recomenda-se colocar uma fístula arteriovenosa (AV) pelo menos 6 meses antes do início previsto do tratamento de hemodiálise crônica. Esse

1. Tipos de acesso para diálise

A. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS — As fístulas AV são o tipo preferido de acesso vascular para a hemodiálise crônica por apresentarem taxas de patência primária e secundária mais elevadas em comparação com os enxertos arteriovenosos. A ordem preferida de colocação das fístulas AV é uma fístula AV primária no punho (radiocefálica), outra fístula AV primária no antebraço, uma fístula AV primária no cotovelo (braquiocefálica) e uma fístula braquiobasílica transposta. Essa ordem de colocação maximiza o número de fístulas que cada paciente pode receber. As fístulas iniciais devem ser colocadas no braço não dominante.

B. ENXERTOS ARTERIOVENOSOS (AV) — Devem ser colocados somente nas situações em que não for possível colocar fístulas AV,

isto é, em casos de veias excessivamente pequenas ou obesidade acentuada do braço que dificultem a canulação das fístulas devido à profundidade do acesso abaixo da pele.

C. CATETERES E PORTAS — Os cateteres sem *cuff* devem ser utilizados somente em pacientes hospitalizados e apenas por períodos de tempo inferiores a 1 semana. As portas ou cateteres com *cuff* tunelizados permanentes devem ser colocados tão logo seja clinicamente possível. Cateteres tunelizados devem ser postos na veia jugular interna, no lado oposto de enxertos ou fístulas AV existentes ou planejadas, para diminuir o risco de estenose venosa central no lado do acesso permanente. A posição da ponta do cateter deve ser verificada por meios radiográficos. A extremidade da maior parte dos cateteres sem *cuff* localiza-se na veia cava superior, e a ponta de grande parte dos cateteres tunelizados com *cuff* ou portas é localizada dentro do átrio direito.

Considerando que a taxa de infecção dos cateteres é elevada, as medidas de controle são imprescindíveis para facilitar reduções nas taxas de complicações infecciosas. Os cateteres devem ser examinados por pessoal treinado, antes de cada sessão de diálise, para verificar a possível presença de infecção. É extremamente importante trocar o curativo do cateter em cada sessão de diálise. Os cateteres não devem ser usados para outras finalidades além da diálise, exceto em casos de emergência quando não houver outro acesso vascular à disposição. A utilização de selo de soluções antibióticas reduz a taxa de infecções por cateter. As soluções aprovadas para uso como selo de cateter são a cefazolina (5 mg/mL) com heparina (5.000 unidades/mL) ou edetato dissódico (EDTA, 30 mg/mL).

2. Monitoramento de disfunção de acesso — Inspeções regulares para a verificação de disfunções ajudam a melhorar as taxas de patência de acesso. Todos os acessos permanentes devem ser avaliados regularmente para detectar possíveis estenoses. Sopros de timbre agudo ou áreas com frêmito diminuído são indicativos de áreas de estenose, devendo, consequentemente, ser avaliados por fistulogramas ou outras técnicas radiológicas. Existem também técnicas de inspeção que permitem avaliar as disfunções de acesso. A presença de anormalidades persistentes, detectadas no exame físico ou por técnicas de inspeção, resulta no encaminhamento do paciente para fistulografia ou outro procedimento radiológico.

A. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS — Existem várias técnicas que permitem avaliar as disfunções de acesso em fístulas arteriovenosas. Por ordem de preferência, essas técnicas consistem em: medições diretas de fluxo, recirculação com métodos independentes do nível de ureia e análise Doppler dúplex.

B. ENXERTOS ARTERIOVENOSOS — As técnicas utilizadas para avaliar as disfunções de acesso em enxertos arteriovenosos consistem, por ordem e preferência, em medição do fluxo intra-acesso, medições diretas de pressões estáticas venosas ou US dúplex.

3. Correção das complicações de acesso

A. FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS — As fístulas arteriovenosas de pacientes devem ser avaliadas na presença de fluxo sanguíneo inadequado, estenose venosa significativa sob o ponto de vista

hemodinâmico, formação de aneurisma ou isquemia no braço de acesso. As estenoses significativas sob o ponto de vista hemodinâmico são superiores a 50%, sendo acompanhadas de achados clínicos anormais, testes de avaliação anormais e persistentes, tenha havido trombose anterior, ou resultado em redução inexplicável da dose de hemodiálise medida. As estenoses hemodinamicamente sérias devem ser corrigidas por revisão cirúrgica ou angioplastia transluminal percutânea. As trombóses de fístulas AV devem ser executadas imediatamente após a detecção dos trombos para aumentar as chances de sucesso das descoagulações.

B. ENXERTOS ARTERIOVENOSOS — Os enxertos arteriovenosos de pacientes devem ser avaliados na presença de degeneração de enxertos ou formação de pseudoaneurismas. Nas situações em que o enxerto possuir estenose de 50% ou mais no trato do fluxo venoso externo ou trato do fluxo arterial interno, e a estenose for acompanhada de achados clínicos anormais, reduções no fluxo de acesso, pressões estáticas medidas ou trombose anterior, o tratamento deverá incluir revisão cirúrgica ou angioplastia transluminal percutânea. A eficácia da trombólise de enxertos AV aumenta as chances de sucesso da descoagulação. O trombo pode ser tratado por trombectomia cirúrgica, trombólise mecânica ou trombólise farmacomecânica. Os enxertos AV infectados exigem tratamento com antibióticos intravenosos e, se a infecção for extensiva, a ressecção será inevitável.

C. CATETERES E PORTAS — Estes serão considerados disfuncionais se não produzirem taxas de fluxo sanguíneo de pelo menos 300 mL/min com pressão arterial negativa de -250 mmHg antes da bomba. A correção desse tipo de disfunção pode ser feita por trombólise, escovas endoluminais ou substituição nos casos em que a posição do cateter estiver incorreta ou seu comprimento for inadequado. A trombólise pode ser feita por meio de selo intradialítico paralise luminal, infusão trombolítica intra-arterial com uso de cateter ou através de selo interdialítico.

A extensão da infecção determina como tratar os cateteres ou portas infectados. De maneira geral, na ausência infecção no túnel, as infecções no local de saída de cateteres são tratadas com antibióticos tópicos. Todas as outras infecções causadas por cateter são tratadas com antibióticos parenterais. O uso de terapia antibiótica deve abranger organismos sob suspeita que, em geral, são estafilococos ou estreptococos. A escolha da terapia antibiótica definitiva deve se basear nos organismos isolados através de culturas de sangue. É extremamente importante remover o cateter nos casos em que o paciente não apresentar melhora no estado clínico nas primeiras 36 a 48 h após o início da terapia antibiótica parenteral ou se o paciente permanecer instável sob o ponto de vista clínico. Talvez seja possível salvar o cateter nas situações em que o estado clínico do paciente for estável. Nestas circunstâncias, o paciente deverá ser tratado com antibióticos parenterais durante 3 semanas; sendo necessário obter culturas de sangue para acompanhamento 1 semana depois do encerramento da terapia antibiótica. Infecções causadas por portas devem ser tratadas de acordo com as recomendações dos fabricantes dos dispositivos.

D. Avaliando a adequação da hemodiálise

As doses de diálise acima de determinados níveis mínimos reduzem a mortalidade e morbidade dos pacientes. A dose de diálise deve ser medida mensalmente através da obtenção de amostras de sangue pré e pós-diálíticas para verificar o nível de ureia através de métodos padronizados, levando em consideração que a recirculação pode alterar significativamente o valor da ureia pós-diálise. As técnicas de *stop flow* ou de fluxo lento são aceitáveis para a coleta de amostra de ureia pós-diálise. Estas amostras são utilizadas para calcular a dose dialítica expressa em KtV , onde K é a eliminação de ureia pelo dialisador, t o tempo do tratamento expresso em minutos, e V o volume de distribuição de ureia que é aproximadamente igual ao volume total da água do corpo.

1. Dose mínima de hemodiálise — Os resultados de vários testes clínicos e estudos observacionais sugerem que a dose mínima para hemodiálise 3 vezes por semana deve ser um KtV de pelo menos 1,2. O KtV prescrito deve ser de pelo menos 1,3 para atingir a dose de diálise de 1,2. A dose padronizada mínima deve ser de um $sKtV$ de pelo menos 2 no caso dos pacientes cujo programa de diálise não seja de 3 vezes por semana. Esse nível de $sKtV$ é equivalente a um KtV de *single pool* de 1,2 para os pacientes que recebem hemodiálise 3 vezes por semana.

2. Preservação da função renal residual — Vários estudos realizados na população de diálise peritoneal indicam que a função renal residual é um preditor mais importante de resultados do que a depuração peritoneal. Embora os dados sobre esse assunto sejam escassos sobre pacientes de hemodiálise, é razoável presumir que a preservação da função renal residual também seja benéfica em tal população de pacientes. Por isso, esforços devem ser envidados para preservar a função renal residual em pacientes de hemodiálise crônica, tais como evitar o uso de nefrotoxinas (como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides [NSAID]), aminoglicosídeos e estimular o uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (quando não forem contraindicados).

Daugirdas JT *et al.*: Factors that affect postdialysis rebound in serum urea concentration, including the rate of dialysis: results from the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:194.

E. Terapias alternativas de hemodiálise

Os programas alternativos para hemodiálise foram desenvolvidos pela primeira vez na década de 1960. Naquela época, muitos tratamentos com hemodiálise eram feitos em casa, incluindo a hemodiálise noturna. Esses tratamentos domiciliares se tornaram menos populares depois que, a partir de 1973, a Medicare (EUA) começou a reembolsar os custos de tratamentos com hemodiálise no ambiente ambulatorial. Nos últimos 10 anos, houve uma renovação no interesse de fazer hemodiálise em casa ou fazer hemodiálise mais do que 3 vezes por semana como rotina.

1. Hemodiálise em centros de diálise 6 vezes por semana — A maior parte dos estudos de pacientes que fazem diálise 6 vezes por semana (em centros de diálise ou em casa) envolveu

um número pequeno de pacientes e não incluiu nenhum estudo randomizado. De maneira geral, os pacientes que fazem hemodiálise em centros de diálise 6 vezes por semana, menos de 4 h por sessão, relatam a ocorrência de melhora na qualidade de vida e no controle da pressão arterial. Aparentemente, não há melhora nos níveis séricos de albumina, níveis de fósforo ou composição corporal. Alguns centros de diálise fazem também hemodiálise durante a noite (6 a 8 h) 3 vezes por semana.

2. Hemodiálise domiciliar — atualmente, nos EUA a hemodiálise domiciliar corresponde a menos de 1% dos tratamentos hemodialíticos. Esse tipo de tratamento é mais comum em outros países, como a Nova Zelândia. A diálise doméstica pode ser feita durante o dia ou à tarde, entre 3 a 6 dias por semana, ou durante à noite, entre 3 e 6 dias por semana. Nos EUA, os pacientes que fazem hemodiálise domiciliar 3 vezes por semana apresentam taxas de mortalidade mais baixas e menos hospitalizações em comparação com os pacientes que fazem hemodiálise em centros de diálise. Entretanto, não está muito claro se esses resultados decorrem do viés de seleção, da própria modalidade ou de uma combinação das duas situações. A hemodiálise domiciliar noturna 6 vezes por semana é feita em um pequeno número de pacientes em todo o mundo desenvolvido. Estudos menores relatam que os pacientes que receberam hemodiálise domiciliar noturna 6 noites por semana melhoraram o controle da pressão arterial, os níveis normais de fósforo sem utilização de ligantes de fosfato, bem como os níveis de atividade física e de qualidade de vida.

Lindsay RM *et al.*: Is more frequent hemodialysis beneficial and what is the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:631.

Pierratos A: Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1975.

► Complicações

A. Hipotensão

A hipotensão é a complicação mais comum da diálise, ocorrendo em até 30% dos tratamentos de hemodiálise. O diagnóstico diferencial é bastante amplo, relacionando-se, em geral, com um desequilíbrio entre a remoção de líquidos com o tratamento dialítico e a reposição de líquidos pelo compartimento extravascular. Durante a diálise, os fluidos são removidos rapidamente do espaço intravascular. A manutenção da pressão arterial, apesar da remoção de fluidos, resulta do deslocamento dos fluidos do espaço extravascular que retornam para o sistema vascular. O ganho de peso entre tratamentos de diálise é o principal fator de risco de hipotensão. Esse fator é especialmente importante em pacientes portadores de neuropatia diabética, fração baixa de ejeção cardíaca e disfunção diastólica. Fatores, como baixa concentração de sódio do dialisado, temperatura elevada do dialisado, remoção excessiva de fluidos ou ingestão de medicações anti-hipertensivas antes do tratamento, também podem causar hipotensão durante a diálise. Os pacientes devem ser orientados a limitar a ingestão de alimentos antes do ou durante o tratamento de diálise para evitar vasodilatação esplâncnica e hipotensão. Nos casos de acesso dialítico

por cateter, é necessário considerar a hipótese de bacteriemia e síndrome de sepse em estágio inicial, começando a cobertura antibiótica empírica. Arritmias, tamponamento pericardíaco, sepse, hemólise, reações ao dialisador, sangramento e embolia gasosa são as outras causas possíveis de hipotensão, a qual pode resultar em isquemia cardíaca e perda de acesso secundário para a trombose de acesso.

A ultrafiltração deverá ser interrompida, com redução no fluxo sanguíneo, nos casos em que o paciente se tornar hipotenso durante a hemodiálise. Se o paciente permanecer hipotenso, será necessário aplicar uma infusão de solução salina normal e, ocasionalmente, albumina. Para evitar hipotensão, deve-se limitar o ganho de peso interdialítico, minimizando a ingestão de líquidos e evitando a de sal. No caso dos pacientes anêmicos, a anemia deve ser corrigida. Há relatos de que o início do tratamento dialítico com concentração mais alta de sódio, diminuindo-a gradualmente durante a diálise (modelagem de sódio), melhora a estabilidade hemodinâmica. Entretanto, a modelagem de sódio foi associada a aumento no peso interdialítico e sede. O aumento de cálcio do dialisado também melhora a estabilidade hemodinâmica. Caso seja aceitável pelo paciente, a redução na temperatura do dialisado também é benéfica. Recentemente, a midodrina foi utilizada para melhorar a vasoconstrição periférica em pacientes que não respondem às medidas mencionadas anteriormente ou que apresentarem disfunção autônoma. A midodrina é um α_1 agonista seletivo administrado 1 h antes do início da diálise, podendo a dose ser repetida 1 h depois do início da diálise. O uso da midodrina é contraindicado a pacientes portadores de doença cardíaca, com retenção urinária e tirotoxicose.

B. Cãibras musculares

Acredita-se que as cãibras musculares estejam relacionadas com mudanças nos fluidos e eletrólitos, sendo um sinal precoce de que ultrafiltração ultrapassou o peso seco do paciente. Com frequência, o quinino (para indicação não prevista na bula) é usado para o tratamento de cãibra nas pernas. O uso de vitamina E também é uma alternativa para o tratamento dessa condição. A infusão de uma solução de glicose hipertônica (50 mL de dextrose a 50%) produz alívio agudo.

C. Náuseas e vômitos

As náuseas e vômitos são sintomas comuns, em especial durante a primeira hora da diálise, estando geralmente associados à hipotensão e respondendo aos tratamentos anti-hipotensivos, podendo também ser um sintoma precoce da síndrome do desequilíbrio, de reação ao dialisador, isquemia cardíaca/intestinal ou hipercalcemia. O diagnóstico diferencial é amplo, incluindo doença do refluxo, gastroparesia, úlcera péptica e gastroenterite. O tratamento é sintomático.

Bellucci A: Shortness of breath and abdominal pain within minutes of starting hemodialysis. *Semin Dial* 2004;17:417.

Brouns R, De Deyn PP: Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1.

Daugirdas JT: Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2004;38(Suppl 4):S11.

Donauer J: Hemodialysis-induced hypotension: impact of technological advances. *Semin Dial* 2004;17:333.

Diálise peritoneal

Brenda B. Hoffman, MD

► Considerações gerais

A diálise peritoneal (DP) é uma forma estabelecida de terapia de reposição renal utilizada em todo o mundo. O conceito de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) foi apresentado pela primeira vez em 1976. Nos EUA, houve um rápido crescimento no uso da CAPD durante a década de 1980, após o desenvolvimento dos cateteres permanentes para uso em diálise peritoneal assim como a introdução de soluções em bolsas plásticas esterilizadas e descartáveis. Na década de 1990, verificam-se rápido crescimento no número de pacientes que faziam diálise peritoneal automatizada (DPA) como consequência do maior interesse na adequação da diálise e desenvolvimento de máquinas cicladoras automatizadas simplificadas. Entretanto, ocorreu uma queda recente no uso da DP nos EUA. De 1998 a 2002, os dados do United States Renal Data System (USRDS) indicam que a prevalência da população de DP diminuiu aproximadamente 3,5% ao ano, tendo sido tratados, em 2002, apenas 8% de pacientes dialíticos com diálise peritoneal. Diferente da experiência norte-americana, a prevalência do número de pacientes portadores de doença renal no estágio final que fazem diálise peritoneal é superior a 60% em países, como o México e Hong Kong. Provavelmente a causa dessas diferenças seja multifatorial e se relacione com o acesso à DP, a experiência dos médicos com a técnica, o *mix* de pacientes e o sistema de reembolso.

A seleção da modalidade de diálise é influenciada por diversos fatores, como disponibilidade e conveniência, fatores médicos, fatores socioeconômicos e fatores relacionados com os centros de diálise. De maneira geral, a única contraindicação absoluta à DP crônica é um peritônio inadequado devido a aderências extensivas, fibrose ou doença maligna, havendo também outras contraindicações relativas (Quadro 51.1). A diálise peritoneal continua sendo a modalidade dialítica preferida para uso em lactentes e crianças mais tenras, pacientes com instabilidade hemodinâmica grave que estiverem fazendo hemodiálise e os com dificuldade de acesso vascular. Os estudos que investigam as diferenças entre as taxas de mortalidade dos pacientes em diálise peritoneal e dos em hemodiálise (HD) são conflitantes. A maior parte dos relatos não mostrou significativa diferença na sobrevida entre os pacientes que fazem DP e os não diabéticos

que fazem hemodiálise. A sobrevida por modalidade de diálise entre os pacientes diabéticos pode variar de acordo com a idade. Algumas séries encontraram índices de sobrevida mais baixos em pacientes diabéticos que fazem diálise peritoneal em comparação com os que fazem hemodiálise. Contudo, vários resultados obtidos nesses estudos de mortalidade foram afetados por diferenças nas comorbidades dos pacientes como decorrência da inclusão de pacientes prevalentes *versus* pacientes incidentes e do tipo de método analítico utilizado. As diferenças reais na mortalidade entre DP e HD somente poderão ser avaliadas em estudos prospectivos controlados e randomizados, cuja execução é pouco provável. Em comparação com a hemodiálise, a sobrevida da técnica é mais curta na diálise peritoneal por causa de condições, como peritonite, insuficiência da membrana peritoneal e exaustão emocional do paciente em relação à técnica.

► Achados clínicos

A DP envolve o transporte de solutos e água através da membrana peritoneal que separa o sangue nos capilares peritoneais e a solução de diálise no espaço peritoneal. A solução dialítica do espaço peritoneal contém sódio, cloreto, cálcio e lactato, tornando-se hiperosmolar pela adição de várias quantidades de glicose. A membrana peritoneal, como o dialisador, possui uma área superficial que, em geral, varia de 1 m² a 2 m² em adultos. Trata-se de membrana complexa, formada pelos seguintes componentes: endotélio capilar e membrana basal associada; interstício; mesotélio; película fluida estagnada sobrejacente à membrana peritoneal. O transporte de água e solutos através desta membrana se adapta melhor aos modelos de três poros com dimensões diferentes na membrana peritoneal. O número de poros de dimensões maiores é pequeno; tais poros caracterizam-se por apresentarem fendas entre as células endoteliais que possibilitam o transporte de macromoléculas, como as proteínas. Inúmeros poros menores fazem o transporte de pequenos solutos, como ureia, creatinina, cátions e ânions, e os poros transcelulares ultrapequenos ou aquaporinas permitem a movimentação apenas de água.

Na diálise peritoneal, o transporte de solutos é feito através de processos de difusão e ultrafiltração. Durante a permanência

Quadro 51.1 Contraindicações à diálise peritoneal**Contraindicações absolutas**

Aderências abdominais extensivas ou perda documentada da função peritoneal

Contraindicações relativas

Hérnias abdominais

Colostomia, ileostomia, nefrostomia ou conduto ileal

Dor nas costas crônica recorrente com doença discal preexistente

Contraindicações psicológicas graves e problemas sociais

Doença diverticular grave do cólon

Doença neurológica grave, distúrbios motores ou artrite grave que não permita autotratamento (os cuidadores podem ser treinados para fazer diálise peritoneal)

Doença pulmonar obstrutiva crônica grave

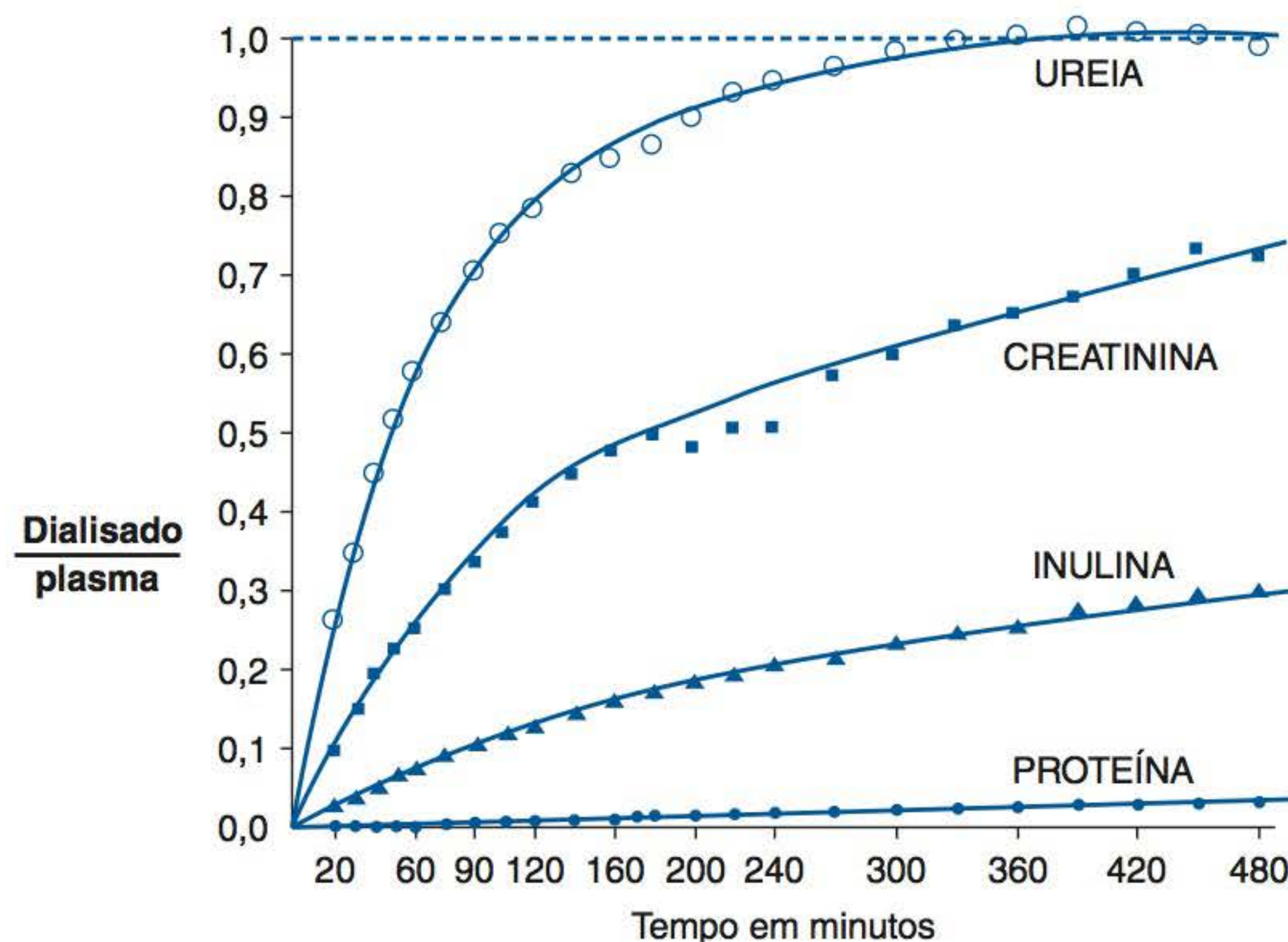
Desnutrição

de líquido na cavidade peritoneal em uma DP, pequenos solutos, como creatinina, ureia e potássio, difundem-se em um gradiente de concentração do sangue capilar peritoneal até a solução de diálise peritoneal. Ao ser aumentado o tempo de permanência do líquido na cavidade, a proporção entre o dialisado e os níveis séricos se aproxima de 1 (Figura 51.1). Por isso, no caso de solutos pequenos, como a ureia, a remoção atinge seu ponto máximo no início do período de permanência, quando a concentração da solução dialítica é zero, diminuindo gradualmente ao longo desse período. A difusão se torna mais restrita na medida em que aumenta o peso molecular (a difusão da ureia é mais rápida do

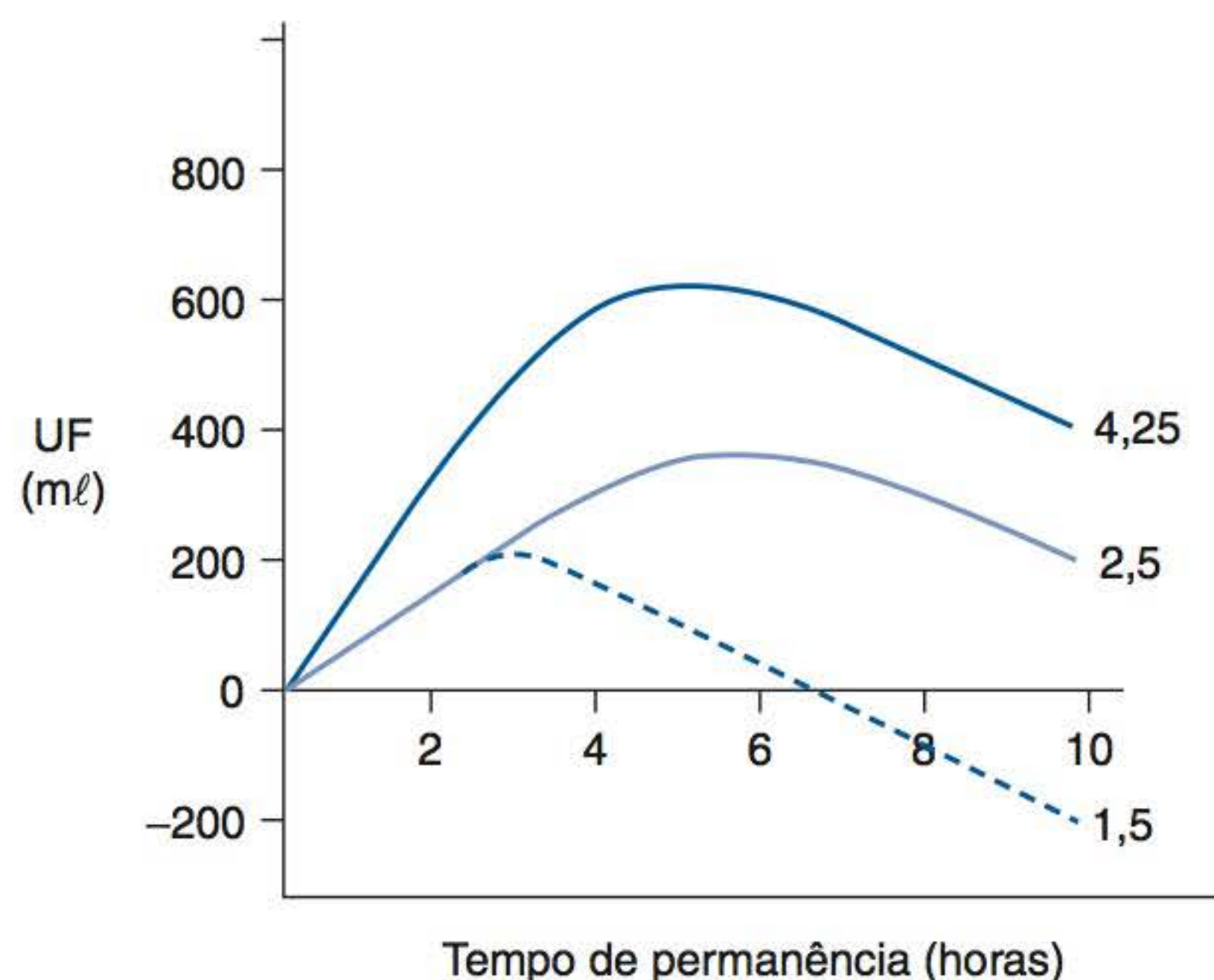
que a da creatinina). A difusão da glicose, lactato e cálcio ocorre na direção oposta, isto é, do dialisado para o sangue.

A ultrafiltração é o resultado de gradientes de pressão osmótica entre a solução dialítica e o sangue capilar peritoneal. Em geral, a solução dialítica é hipertônica devido à adição de altas concentrações de glicose. A ultrafiltração atinge o ponto máximo no início de um período de permanência, quando o gradiente da pressão osmótica está no nível mais elevado. O gradiente da pressão osmótica diminui ao longo do tempo devido à diluição da glicose pelo ultrafiltrado e difusão da glicose da cavidade peritoneal para a circulação sanguínea (Figura 51.2). O uso de soluções dialíticas mais hipertônicas ou as trocas mais frequentes maximizam a remoção de fluidos. Durante a ultrafiltração, os solutos nos fluidos corporais são removidos pela draga por meio do solvente, contribuindo para a total eliminação do soluto. A constante absorção de água e soluto da cavidade peritoneal para o sistema linfático neutraliza a remoção de fluidos e soluto.

A taxa de transporte de soluto não é a mesma nas membranas peritoneais de todos os pacientes. Na prática clínica, as características do transporte das membranas peritoneais de cada paciente são determinadas mediante a medição da curva de equilíbrio da creatinina e curva de absorção de glicose durante o teste de equilíbrio peritoneal (PET) padronizado. Por convenção, o PET envolve a permanência de 2 l de glicose a 2,5% com amostras de dialisado coletadas 1, 2 e 4 h, bem como amostra de plasma coletada depois de 2 h. O balanço do líquido removido pode também ser medido juntamente com a proporção de glicose no dialisado depois de 4 h em relação ao tempo zero. Os pacientes são classificados principalmente em uma entre as quatro categorias de transporte: alto, médio alto, médio baixo e baixo (Figura 51.3).



▲ **Fig. 51.1** Proporção entre dialisado e plasma no período de uma permanência usando 1,5 g/dl de dextrose, volume de 2 l. (Reproduzida, com autorização, de Popovich RP *et al.*: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1978;88:453.)



▲ **Fig. 51.2** Ultrafiltração com 1,5/2,5/4,25 g/dl de solução de glicose na solução de diálise (Reproduzida, com autorização, de Twardowski ZJ *et al.*: Osmotic agents and ultrafiltration in peritoneal dialysis. *Nephron* 1986;42:93.)

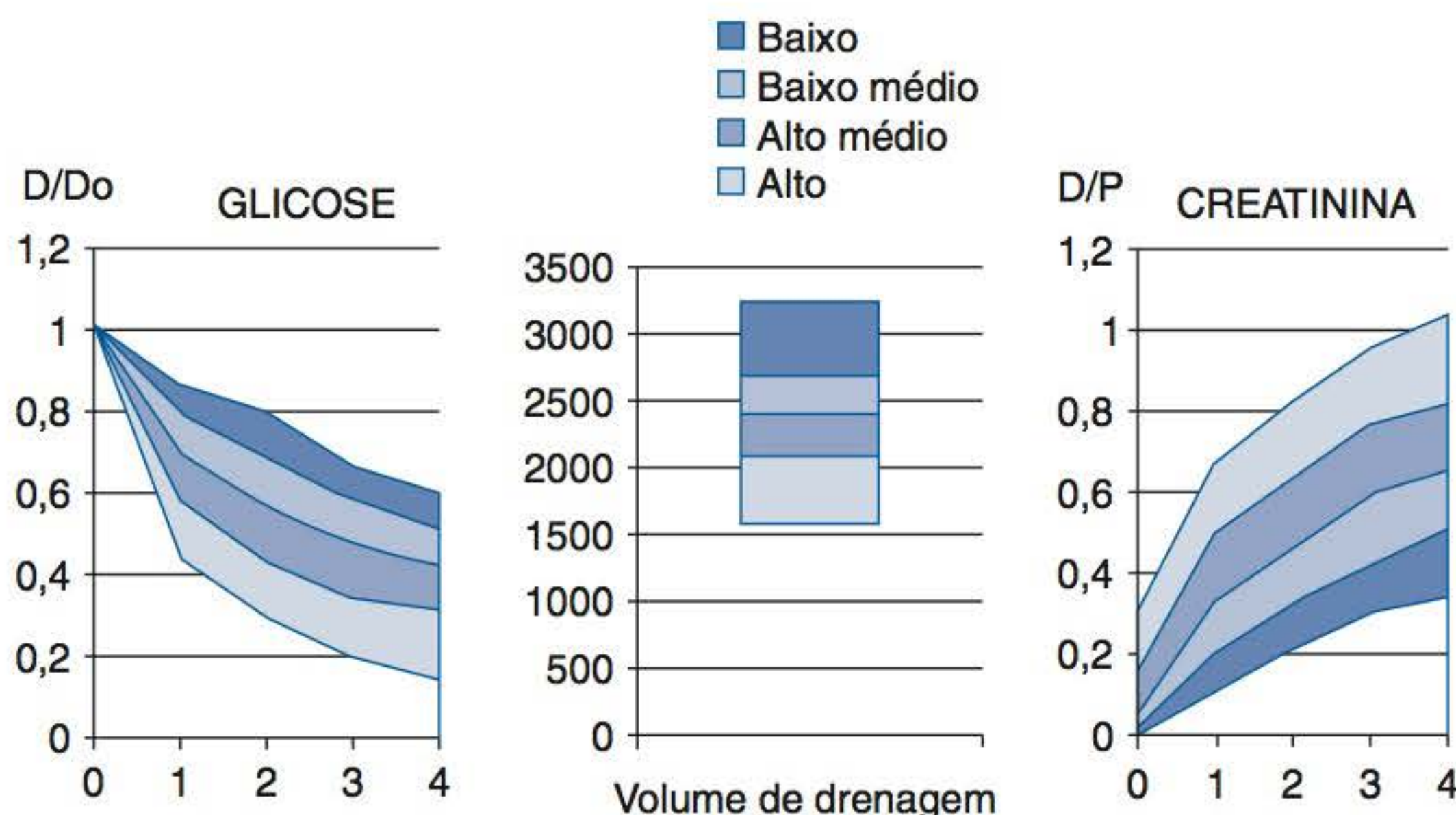
Altos transportadores possuem equilíbrio mais rápido de creatinina, porém a ultrafiltração não é tão intensa por causa da rápida absorção de glicose e da dissipação do gradiente osmótico. Além disso, os altos transportadores tendem a apresentar perdas proteicas mais elevadas pelo dialisado. Por outro lado, os baixos transportadores têm equilíbrio menos completo de creatinina, porém apresentam ultrafiltração líquida satisfatória devido à absorção mais lenta de glicose para a circulação sanguínea. Consequentemente, os altos transportadores tendem a apresentar melhores resultados em regimes que tenham curta duração e sejam frequentes, como a diálise peritoneal automatizada (DPA), e os baixos transportadores tendem a ser melhores em regimes com maior duração, como na diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD). Em geral, os transportadores médios funcionam bem em uma grande variedade de regimes de diálise peritoneal.

► Complicações

A. Peritonite e infecções relacionadas com o uso de cateter

A peritonite continua sendo uma das principais complicações da diálise peritoneal (DP), contribuindo para a falência de técnicas, para hospitalizações e mortalidade. Acredita-se que a peritonite ocorra com mais frequência através da contaminação por toque, embora possa ocorrer também por infecção do local de saída de cateteres ou de túnel, migração transmural de bactérias através da parede intestinal ou, mais raramente, pelo caminho hematogênico ou transvaginal. Em geral, os pacientes com peritonite se apresentam com fluido peritoneal turvo e dor abdominal. Sempre que um paciente se apresentar com essas queixas, recomenda-se drenar o abdome e enviar o efluente ao laboratório para contagem de células com diferencial, coloração Gram e cultura. Pelo menos duas entre as seguintes condições são imprescindíveis para o diagnóstico de peritonite: sinais e sintomas de inflamação peritoneal; contagem de leucócitos do efluente superior a 100/mm³ com pelo menos 50% de neutrófilos polimorfonucleares; cultura positiva do dialisado. Com a utilização de técnicas de culturas apropriadas, é possível isolar organismos do fluido peritoneal em cerca de 80% de casos. As infecções causadas por cocos (*Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*) são mais comuns (60 a 70% dos episódios) em comparação com as infecções causadas por bactérias Gram-negativas (15 a 25%) ou fungos (2 a 3%). Embora raras, podem ocorrer infecções por microbactérias. Peritonite causada por vários micro-organismos ou anaeróbios levanta a suspeita de patologias intra-abdominais, implicando na necessidade de investigação por tomografia computadorizada (TC) abdominal e avaliação cirúrgica.

Os pacientes que se apresentam com sinais e sintomas de peritonite sempre devem receber tratamento empírico com antibióticos. Embora vários agentes antibióticos possam ser usados no tratamento de peritonite, as terapias empíricas devem cobrir os organismos Gram-positivos e Gram-negativos. As várias publicações de orientações de regimes antibióticos empíricos modificaram-se ao longo dos anos em resposta à preocupação com



▲ **Fig. 51.3** Teste de equilíbrio peritoneal. (Reproduzida, com autorização, de Twardowski ZJ *et al.*: Peritoneal equilibration test. *Peritoneal Dial Bull* 1987;7:138.)

o desenvolvimento de organismos resistentes à vancomicina e pelo entendimento sobre a importância da preservação da função renal residual. Os organismos Gram-positivos são cobertos pela vancomicina ou por uma cefalosporina, e os organismos Gram-negativos por uma cefalosporina de terceira geração ou aminoglicosídeos. Existem várias combinações possíveis, embora a escolha do antibiótico deva levar em consideração o histórico da infecção dos pacientes e o do centro de diálise sobre os organismos resistentes. Em geral, os antibióticos são administrados por via intraperitoneal por meio de dosagens intermitentes (1 vez ao dia) ou contínuas (em cada troca) (Quadro 51.2). A maior parte dos pacientes apresenta considerável melhora clínica 48 h após o início da terapia antibiótica. A terapia antibiótica final deve ser orientada pelos resultados de cultura e de sensibilidade. O tratamento deve prosseguir por um período de 2 semanas, e as infecções mais graves, causadas pelo *S. aureus*, *pseudomonas* e/ou organismos Gram-negativos múltiplos, devem ser tratadas durante 3 semanas. Se não houver melhora clínica em 48 h, será necessário fazer nova contagem de células e repetir as culturas. Peritonite refratária é definida como falha na resposta a antibióticos adequados em um período de 5 dias, devendo ser gerenciada pela remoção do cateter. As outras indicações para a remoção do cateter são a peritonite fúngica, peritonite recorrente, peritonite com infecção grave em local de saída ou de túnel e infecção causada por organismos entéricos múltiplos em uma situação de abdome cirúrgico. A permeabilidade da membrana peritoneal aumenta durante a peritonite devido à inflamação, sendo geralmente necessário solução dialítica mais concentrada para manter a remoção do líquido. As perdas proteicas também aumentam durante a peritonite. Com frequência, a peritonite está associada a aumento na produção de coágulos de fibrina que podem obstruir os cateteres de diálise. Para diminuir a produção de coágulo de fibrina, pode-se adicionar heparina em cada bolsa de solução de diálise (500 a 1.000 unidades/ℓ).

As infecções relacionadas com o uso de cateter ocorrem no local de saída ou no túnel subcutâneo. As infecções no local de saída são definidas pela presença de drenagem purulenta na interface entre o cateter e a epiderme que pode ou não ser acompanhada por eritema, sensibilidade ou formação de crosta.

As infecções de túnel podem se apresentar como eritema, edema ou sensibilidade no túnel subcutâneo, embora possam ficar clinicamente ocultas. As infecções de local de saída ou de túnel podem ser causadas por uma grande variedade de micro-organismos, sendo o *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* responsáveis pela grande maioria dessas infecções. Em tais situações, é necessário obter culturas e colorações de Gram da drenagem do local de saída. A terapia empírica pode ser iniciada imediatamente, cobrindo sempre o *S. aureus*. A terapia antibiótica oral é tão eficaz quanto a intraperitoneal. Em alguns casos, a intensificação dos cuidados locais ou aplicação de cremes antibióticos locais podem ser suficientes. Em geral é necessário remover o cateter em pacientes com infecção no local de saída que progride para peritonite ou que se apresentam com infecção no local de saída em conjunto com peritonite. Os pacientes devem ser orientados a cuidar rotineiramente do local de saída para evitar a incidência de infecções relacionadas com o cateter. A maioria dos centros de diálise recomenda higienização diária com sabonete antibacteriano e água. A aplicação diária de creme de mupirocina ou de gentamicina no local de saída é bastante eficaz para diminuir a incidência das infecções relacionadas com o cateter e a peritonite associada.

B. Complicações mecânicas

A crescente pressão intra-abdominal que ocorre durante as diálises peritoneais está associada a uma grande variedade de complicações mecânicas. A incidência de hérnias é muito comum, podendo ser inguinais, incisionais (pericateter ou outros tipos), umbilicais ou ventrais. Os fatores de risco para a formação de hérnias são os grandes volumes de permanência, cirurgia abdominal recente e doença renal policística. Em geral, as hérnias se apresentam como intumescências indolores, podendo estar associadas a estrangulamento intestinal. A investigação pela TC com instilação de contraste intraperitoneal facilita a determinação do diagnóstico de hérnia. Comumente, o tratamento envolve reparo cirúrgico com interrupção temporária da diálise peritoneal e conversão em hemodiálise. Em algumas situações, a DP pode ser retomada na fase pós-operatória com baixo volume

Quadro 51.2 Dosagem antibiótica intraperitoneal para o tratamento da peritonite¹

	Intermitente (por troca, 1 vez/dia)	Contínua (mg/ℓ, todas as trocas)
Cefazolina	15 mg/kg	LD 500, MD 125
Ceftazidima / cefalotina	1.000 a 1.500 mg	LD 500, MD 125
Ampicilina/oxacilina/nafcilina	Não há dados	MD 125
Vancomicina	15 a 30 mg/kg em intervalos de 5 a 7 dias	LD 1.000, MD 25
Gentamicina / netilmicina / tobramicina	0,6 mg/kg	LD 8, MD 4
Amicacina	2 mg/kg	LD 25, MD 12
Aztreonam	Não há dados	LD 1.000, MD 250

¹A dosagem para os pacientes com função renal residual (débito urinário > 100 ml/dia) deve ser aumentada em 25%. LD: dose de ataque; MD: dose de manutenção.

de trocas e o paciente na posição em supino [como na diálise peritoneal intermitente noturna (DPIN)] para manter um baixo nível da pressão intra-abdominal e facilitar a cicatrização. Além disso, podem ocorrer vazamentos no local do cateter ou através de outros defeitos na parede abdominal. Às vezes, o estabelecimento do diagnóstico de vazamentos na parede abdominal pode ser muito difícil. Os pacientes podem se apresentar com menor ultrafiltração e ganho de peso em decorrência do acúmulo de líquidos nos tecidos. Os pacientes com vazamentos podem também se apresentar com edema escrotal ou labial, que pode ser difícil de distinguir da migração de fluidos através de processos vaginais patentes. Nesse tipo de situação, a investigação abdominal pela TC com contraste intraperitoneal ajuda a obter um diagnóstico preciso. Às vezes, os vazamentos podem cicatrizar com a conversão em DPIN ou hemodiálise, embora, com frequência, exijam reparo cirúrgico. A formação de hidrotórax resultante da passagem da diálise através de defeitos no hemidiafragma é uma complicação rara da diálise peritoneal. A toracocentese revela um líquido transudativo com concentrações excessivamente elevadas de glicose. O diagnóstico pode também ser obtido por exame com radionuclídeos depois da adição de albumina marcadas com tecnécio no líquido peritoneal com permanência de várias horas. De maneira geral, o tratamento envolve reparo cirúrgico do defeito diafragmático.

C. Esclerose peritoneal encapsulante (EPE)

Consiste em uma condição rara e muito grave que se caracteriza por fibrose intraperitoneal extensiva e encapsulamento das alças intestinais. Essa entidade não deve ser confundida com a fibrose peritoneal subclínica mais benigna que ocorre na maioria dos pacientes que fazem diálise peritoneal. A EPE está associada à perda progressiva de ultrafiltração e transporte insatisfatório de soluto. Os pacientes podem se apresentar com efluente sanguinolento, desnutrição, dor abdominal, náuseas e obstrução intestinal. Em geral, o diagnóstico se baseia em suspeitas clínicas, podendo ser confirmado pela TC pela presença de espessamento peritoneal e calcificação, juntamente com o encapsulamento e encasulamento das alças intestinais. O diagnóstico pode também ser confirmado mediante biópsia peritoneal. A causa da EPE é desconhecida, porém pode estar relacionada com episódios anteriores de peritonite grave, reação a substâncias estranhas, como plásticos ou desinfetantes, e duração prolongada de diálises peritoneais. Atualmente não existe terapia com sucesso uniforme para o tratamento da EPE, permanecendo as taxas de mortalidade bastante elevadas (> 50%). As estratégias de tratamento consistem em interrupção da DP, repouso intestinal e nutrição parenteral. Embora benéfica, a cirurgia pode ser muito difícil sob o ponto de vista técnico. Várias séries pequenas demonstraram a obtenção de benefícios com a imunossupressão à base de corticosteroides e azatioprina.

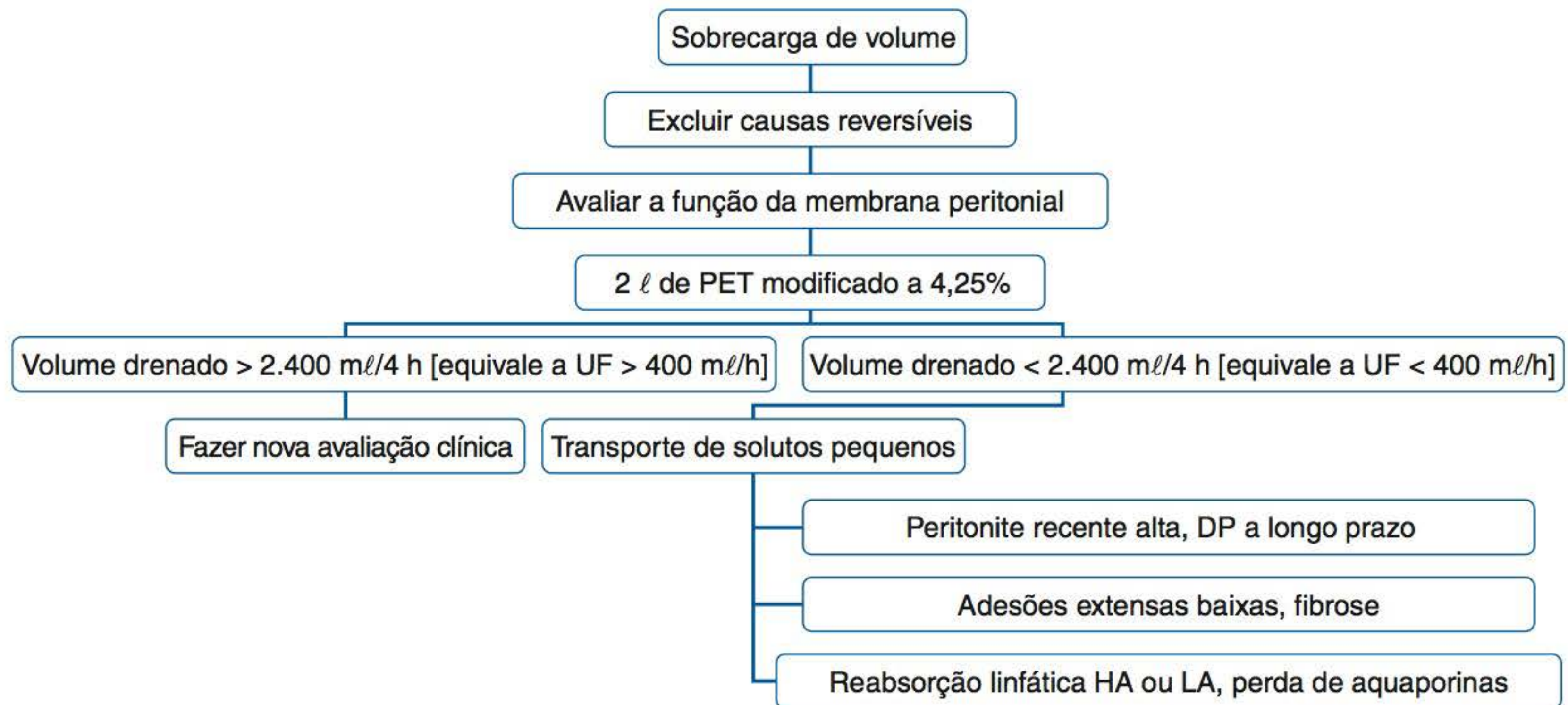
D. Falhas de Ultrafiltração

O gerenciamento do balanço hídrico é uma das funções primárias da terapia de reposição renal. A diálise peritoneal (DP) constitui excelente modalidade para a remoção de fluidos por causa de sua natureza mais fisiológica e contínua. Entretanto,

ainda permanece uma alta incidência inaceitável de hipertensão e doença cardiovascular na população de diálise peritoneal. Conforme a ingestão dietética e o estado volumétrico, os pacientes devem ser orientados a ajustar as respectivas ultrafiltrações, selecionando a correta concentração de glicose nas soluções de diálise. Falhas de ultrafiltração podem ser definidas como falhas na remoção de líquidos em relação aos requisitos do balanço hídrico dos pacientes. Os pacientes que se apresentarem com síndrome clínica de sobrecarga de volume precisam ser cuidadosamente avaliados antes de serem rotulados como tendo falhas de ultrafiltração. É imprescindível considerar os vários fatores que podem alterar o balanço de fluidos. Causas reversíveis — como indiscrição dietética, perda de função renal residual, não adesão à diálise, problemas mecânicos como vazamentos ou funcionamento inadequado de cateteres, e prescrição de diálise inadequada — precisam ser excluídas a priori. A prescrição de um plano inadequado de DP para o tipo de transporte de um paciente (p. ex., a utilização de tempo de permanência prolongado com baixa concentração de glicose em um alto transportador) não deve ser atribuída a falhas técnicas. Excluídas estas causas reversíveis de remoção alterada de fluidos, a próxima etapa do diagnóstico é fazer uma avaliação paralela da ultrafiltração e das funções de transporte da membrana peritoneal (Figura 51.4), o que pode ser feito modificando o PET-padrão com uma solução de glicose a 4,25%. Volumes líquidos de ultrafiltração inferiores a 400 mL com 4 h de permanência são considerados anormais. Os volumes líquidos de ultrafiltração superiores a 400 mL excluem alterações na função da membrana peritoneal, o que implica a necessidade de fazer nova avaliação clínica do paciente investigando indiscrição dietética, não adesão, prescrição inadequada ou perda de função renal residual.

Nos casos em que o volume líquido de ultrafiltração for inferior a 400 mL, será necessário medir as características do transporte de solutos pequenos. O grupo maior de pacientes com falha de ultrafiltração é formado por indivíduos com baixo volume de drenagem e características de alto transporte. Os pacientes com esse perfil consistem em indivíduos com transporte inerentemente alto (cerca de 10% dos pacientes que iniciam a diálise peritoneal), pacientes com peritonite recente e indivíduos que desenvolveram alto transporte durante a diálise peritoneal a longo prazo. Em geral, nesses pacientes é fácil manter as metas de eliminação de soluto apesar da tendência de sobrecarga volumétrica clínica. A combinação de volume baixo de ultrafiltração e baixo transporte é rara. Em geral, a ocorrência desse fato indica o rompimento da membrana peritoneal ou distribuição inadequada do líquido peritoneal como se observa em casos de aderências graves ou esclerose peritoneal encapsulante. Esses pacientes se caracterizam pela eliminação inadequada de soluto e sobrecarga de fluidos, sendo difícil mantê-los em diálise peritoneal se não tiverem função renal residual. Os pacientes com baixo volume de ultrafiltração e transporte médio alto ou médio baixo podem apresentar problemas mecânicos, altas taxas de absorção peritoneal/linfática ou deficiência de aquaporina.

As estratégias terapêuticas gerais para evitar a sobrecarga de fluidos consistem em monitoramento rotineiro do peso desejado, função renal residual, volumes diários de ultrafiltração e resultados do PET, sendo imprescindível manter orientações dietéticas relacionadas com o consumo de sal e a ingestão de líquidos.



▲ **Fig. 51.4** Avaliação da sobrecarga de volume em pacientes de diálise peritoneal.

A proteção da função renal residual deve ser prioritária, sendo necessário usar altas doses de diuréticos de alça em pacientes com essa condição para intensificar a remoção de líquidos.

O controle da hiperglicemia em pacientes diabéticos permite manter níveis adequados de gradiente osmótico e ultrafiltração. Ações — como preservação da função da membrana peritoneal através da prevenção de peritonite, remoção dos cateteres peritoneais em tempo hábil quando necessária e uso de soluções dialíticas mais biocompatíveis — também devem ter caráter prioritário. As intervenções terapêuticas específicas em pacientes com problemas de ultrafiltração e alto transporte consistem em conversão em DPA se o paciente estiver fazendo CAPD. Na diálise peritoneal de ciclagem contínua (CCPD), o evento típico de uma troca com permanência prolongada durante o dia pode resultar na absorção de fluidos em transportadores muito altos, e neste caso, trocas manuais adicionais podem ser feitas no meio do dia. Outra opção é usar a solução poliglicósico-icodextrina em ciclos de permanência prolongada. A icodextrina não é muito absorvida e comprovou ser superior às soluções glicósicas na manutenção de ultrafiltração líquida em permanências longas. Será muito difícil manter em diálise peritoneal pacientes com má ultrafiltração e baixo transporte de soluto se não tiverem função renal residual. Em geral, esses pacientes precisam ser transferidos para a hemodiálise. As opções terapêuticas para os pacientes com problemas de ultrafiltração e transporte médio baixo ou médio alto consistem em uso de icodextrina em tempos de permanência prolongados e tempos de permanência mais curtos para as trocas com base em glicose. Atualmente, não há agente farmacológico disponível para diminuir a absorção linfática.

E. Complicações Metabólicas

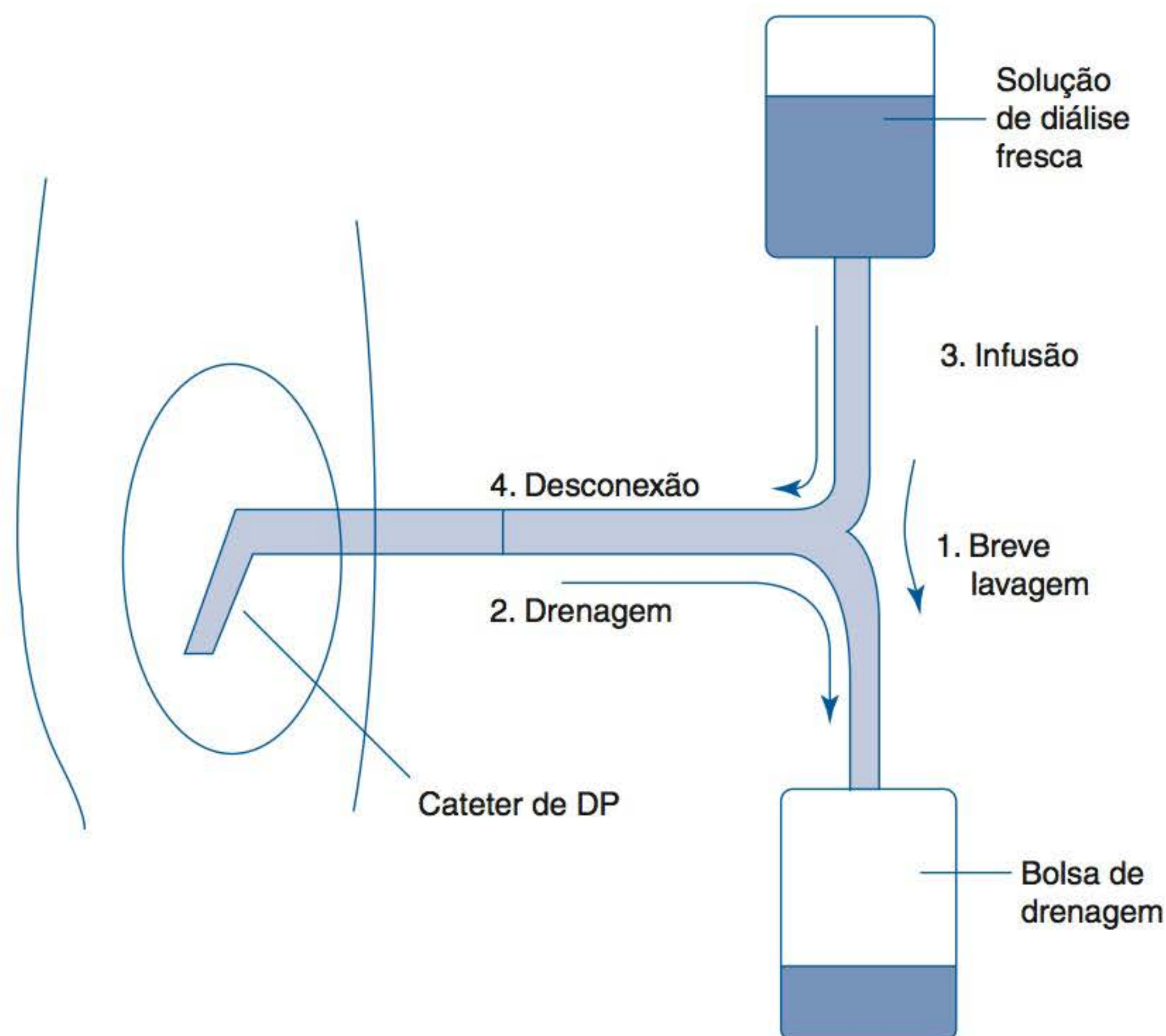
A diálise peritoneal pode estar associada a inúmeras anormalidades metabólicas. A absorção de glicose varia de acordo com

as características de transporte do paciente, podendo atingir 100 a 150 g/dia, o que, além da hiperinsulinemia, pode resultar em ganho de peso e, possivelmente, aumento na aterosclerose. Provavelmente, a absorção de glicose seja responsável pelas anormalidades lipídicas que geralmente ocorrem em pacientes de diálise peritoneal (DP). Esses pacientes têm nível elevado de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL), nível alto de triglicerídios e nível baixo de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Tal carga de glicose pode também resultar em hiperglicemia que exija o início ou intensificação da terapia para o controle do diabetes. A má nutrição proteica é comum em pacientes de diálise peritoneal, sendo parcialmente causada por perdas proteicas através do peritônio, que chegam a ser substanciais (> 10 g/dia) em pacientes com transporte peritoneal alto ou peritonite. Além disso, os pacientes de DP podem ter supressão do apetite causada pela absorção de glicose durante a diálise e sensação de saciedade pelo aumento do volume abdominal em virtude do banho de diálise presente. Recomenda-se ingestão proteica de pelo menos 1,2 g/kg para os pacientes da diálise peritoneal.

► Tratamento

A. Formas de diálise peritoneal

A DP é uma forma de diálise na qual a solução dialítica é instilada na cavidade peritoneal, drenada periodicamente e trocada por uma solução nova através de um único cateter peritoneal permanente (Figura 51.5). Durante cada troca, há períodos de infusão, permanência e drenagem. Na diálise peritoneal crônica, essas trocas se repetem conforme um esquema fixo com frequências diárias e contínuas como na CAPC ou APD. As trocas podem também ser feitas de forma descontínua em um período de tempo prefixado como na diálise peritoneal intermitente (DPI) feita em casos de insuficiência renal aguda.



▲ **Fig. 51.5** Diagrama de troca dialítica peritoneal ambulatorial contínua. O paciente conecta o cateter dialítico peritoneal a um sistema de tubos em Y. Em seguida, um pequeno volume de solução dialítica fresca é infundido diretamente na bolsa de drenagem, e em seguida se permite drenar o abdome, procedimento que remove as bactérias introduzidas no sistema durante a conexão do cateter. Após a instilação de solução dialítica fresca, o paciente desconecta o cateter do sistema de tubos. O fluido permanece durante várias horas, e, a seguir, todo o ciclo é repetido.

1. Diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) —

Durante a CAPD, a solução dialítica permanece no abdome, ocorrendo a troca normal 4 ou 5 vezes por dia durante 7 dias por semana. A troca do fluido dialítico é feita manualmente pelo próprio paciente que utiliza a força da gravidade para drenar e encher o abdome. As prescrições dialíticas variam de acordo com as características de cada paciente, embora geralmente os volumes de troca típicos fiquem na faixa de 2 a 3 ℓ com três ou quatro períodos de permanência mais curtos durante o dia e um período de permanência mais longo durante a noite.

2. Diálise peritoneal automatizada (DPA) —

Na DPA, a máquina cicladora faz a troca automática de fluidos para dentro e para fora do abdome do paciente. A cicladora succiona a solução dialítica de grandes bolsas (em geral, 5 ℓ), aquecendo-a até a temperatura desejada. A cicladora dispara um alarme sempre que há o rompimento dos vários parâmetros monitorados. Tradicionalmente, a DPA se divide em CCPD e NIPD. Em geral, a prescrição da CCPD-padrão caracteriza-se por três ou quatro períodos noturnos de permanência mais curtos de 1,5 a 3 ℓ . De maneira geral, o paciente permanece entre 8 a 10 h por noite na máquina cicladora, desconecta-se pela manhã, depois de um enchimento final, e, a seguir, fica liberado para a execução das atividades cotidianas. Por isso, na CCPD o período de permanência mais longo ocorre durante o dia. Em determinadas situações, os pacientes podem também fazer uma ou duas trocas

manuais durante o dia para aumentar a eliminação de soluto ou remoção de fluidos. Na NIPD, a drenagem do paciente é total no final da noite, e o abdome permanece “seco” todo o dia. Em geral, a NIPD é reservada aos pacientes com função renal residual significativa, considerando que a eliminação de soluto é mais baixa do que na CCPD devido à ausência do longo período de permanência durante o dia. A NIPD pode também ser usada em pacientes com complicações mecânicas como hérnias para evitar aumentos na pressão abdominal que geralmente ocorrem com a cavidade abdominal cheia durante deambulações ou na postura ereta. A diálise peritoneal tipo tidal (TPD) é uma forma de diálise peritoneal automatizada na qual um volume de reserva constante de solução dialítica permanece na cavidade peritoneal enquanto volumes de trocas correntes menores são instilados repetidas vezes no abdome pela máquina cicladora. A TPD tem a vantagem de eliminar o período não dialítico exigido para encher e drenar a solução de diálise, embora existam poucas evidências sugerindo que a eliminação seja maior com a TPD do que com a CCPD.

3. Diálise peritoneal intermitente (DPI) —

A DPI é uma forma de diálise peritoneal geralmente executada em hospitais ou centros de diálise. De maneira geral, é reservada aos pacientes portadores de insuficiência renal aguda ou com insuficiência renal em estágio final e, às vezes, para os pacientes urêmicos que necessitem de diálise urgente logo após a colocação do cateter.

A duração do tratamento, o número de trocas, os tempos de permanência e o volume total de troca de fluidos dependem das características de cada paciente. Em geral, a DPI é feita pelo pessoal de atendimento médico por meio de trocas manuais ou de máquina cicladora.

B. Material para diálise peritoneal

1. Soluções dialíticas — A solução para a diálise peritoneal é embalada em bolsas plásticas flexíveis claras, em volumes que variam de 1,5 a 5 ℓ. De maneira geral, as concentrações eletrolíticas das soluções de diálises peritoneais têm o lactato como tampão e a glicose como agente osmótico (Quadro 51.3). As soluções dialíticas contendo 1,5%, 2,5% e 4,25% de dextrose são rotineiramente comercializadas nos EUA. Nestas soluções, as concentrações reais de dextrose anidra ou glicose são de 1,36%, 2,27% e 3,86%, respectivamente, sendo esta a forma com que tais soluções são rotuladas fora dos EUA. A glicose é segura, eficaz, facilmente metabolizada e de custo baixo. Entretanto, não constitui o agente osmótico ideal porque sua absorção é muito rápida, podendo provocar problemas metabólicos, como hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia e obesidade. O pH das soluções dialíticas deve ser mantido em níveis relativamente baixos para evitar a caramelização da glicose durante a esterilização. Além da glicação não enzimática das proteínas induzida pela glicose, esse pH não fisiológico contribui para mudanças patológicas na membrana peritoneal a longo prazo. Há um grande interesse no desenvolvimento de soluções dialíticas com agentes osmóticos alternativos mais eficazes do que a glicose e assim como com menos efeitos metabólicos e danosos a longo prazo sobre a função da membrana peritoneal. Atualmente, existem soluções dialíticas no mercado contendo icodextrina, molécula poliglicosídica. A absorção de icodextrina na corrente sanguínea é de pequena monta, consequentemente seu efeito osmótico é mais sustentado do que a glicose. Ela pode ser usada durante longos períodos de permanência em pacientes que possuem alto transporte e problemas de ultrafiltração, além de causar menos danos à membrana peritoneal a longo prazo. Os aminoácidos também podem agir como agentes osmóticos, existindo no mercado soluções dialíticas contendo aminoácidos.

O potencial benefício destas soluções é que os aminoácidos absorvidos substituem os aminoácidos que se perdem

obrigatoriamente durante a diálise e agem como fonte calórica proteica. Entretanto, a melhora do estado nutricional a longo prazo ainda não foi demonstrada de forma conclusiva com tais soluções. O lactato exerce impacto negativo sobre a função biológica de células residentes no peritônio, razão pela qual foi desenvolvida uma solução dialítica tamponada com bicarbonato que é mais biocompatível, utilizando um sistema de bolsa com duas câmaras.

2. Cateteres peritoneais — Os cateteres utilizados em diálises peritoneais devem permitir fluxos bidirecionais compatíveis de dialisado. A maioria dos cateteres é de silicone flexível ou tubos de poliuretano com vários poros no segmento intraperitoneal posicionado na pelve. A porção transperitoneal do cateter é implantada na parede abdominal usando um ou dois *cuffs*. Com cateteres de *cuff* duplo, os mais utilizados, o *cuff* profundo é preso dentro do músculo reto, e o *cuff* superficial colocado subcutaneamente a uma distância de cerca de 2 cm em relação ao local de saída do cateter. Existem vários tipos de cateter para uso em diálise peritoneal crônica, embora o cateter reto de *cuffs* duplos de Tenckhoff ainda seja o tipo utilizado com maior frequência. O benefício de um tipo de desenho de cateter em relação a outro ainda não foi demonstrado de forma conclusiva, dependendo do cateter utilizado nos programas de DP principalmente da experiência do médico na inserção de cateteres. Em geral, os cateteres para uso em diálise peritoneal são inseridos por meios cirúrgicos com ou sem laparoscopia ou peritonioscopia. A colocação de cateteres pode também ser feita no leito do paciente, usando um trocarte e um fio-guia, embora geralmente essa técnica seja reservada para a colocação de cateteres de diálise peritoneal aguda em caráter temporário. Os cateteres devem ser colocados em localização abdominal paramediana ou lateral, com um túnel voltado para a direção descendente, a fim de evitar a infecções no local de saída. O local de saída pode também ser pré-esternal. Com frequência, essa localização é preferível em pacientes obesos, pacientes com ostomias e crianças que usam fraldas. Alguns especialistas acreditam que a técnica de Moncrief-Popovich — na qual toda a porção extraperitoneal do cateter permanece sepultada em uma bolsa subcutânea durante semanas ou meses, sendo externalizada mais tarde — pode melhorar a qualidade das cicatrizações e da incorporação dos *cuffs*. De maneira geral, os cateteres de colocação recente precisam ser lavados com

Quadro 51.3 Soluções dialíticas peritoneais

	Glicose a 1,5%	Glicose a 2,5%	Glicose a 4,25%
Glicose, H ₂ O	15 g/ℓ	25 g/ℓ	42,5 g/ℓ
Sódio	132 mEq/ℓ	132 mEq/ℓ	132 mEq/ℓ
Cálcio	2,5 a 3,5 mEq/ℓ	2,5 a 3,5 mEq/ℓ	2,5 a 3,5 mEq/ℓ
Magnésio	0,5 a 1,5 mEq/ℓ	0,5 a 1,5 mEq/ℓ	0,5 a 1,5 mEq/ℓ
Cloreto	95 a 102 mEq/ℓ	95 a 102 mEq/ℓ	95 a 102 mEq/ℓ
Lactato	35 a 40 mEq/ℓ	35 a 40 mEq/ℓ	35 a 40 mEq/ℓ
pH	5,5	5,5	5,5

solução salina heparinizada e presos com um curativo para minimizar a movimentação e ocorrência de traumatismo no local de saída. Para minimizar o risco de vazamento de fluidos, é preferível aguardar pelo menos 10 a 15 dias após a inserção do cateter antes de iniciar a diálise peritoneal.

► Prognóstico

A adequação da diálise peritoneal é determinada pela avaliação clínica e medições da depuração. Os pacientes dialisados de forma adequada são euvolêmicos, sentindo-se bem, com apetite normal, sem náuseas e com o mínimo possível de fadiga. Além desses parâmetros clínicos, a eliminação de ureia e creatinina, com base em coletas de 24 h de efluente e urina, é utilizada como medição laboratorial da adequação da diálise. A depuração de ureia é expressa em termos de Kt/V semanalmente, que representa a depuração da ureia dividida pelo volume de distribuição de ureia. A variável Kt é determinada multiplicando a razão ureia efluente: ureia sanguínea pelo volume total do efluente de 24 h (soma de todos os volumes de permanência e do volume diário de ultrafiltração líquida). Se o paciente apresentar função renal residual, a depuração diária da ureia sanguínea pelo rim deverá ser adicionada na eliminação peritoneal. Esse valor deve ser dividido pela variável V , aproximadamente igual ao volume total de água do corpo (60% do peso em homens e 55% do peso em mulheres), sendo, a seguir, multiplicado por 7 para obter o valor semanal. O valor da depuração semanal de creatinina também pode ser obtido a partir da coleta de 24 h de efluente, ao qual deve-se adicionar a depuração semanal da creatinina renal residual (por convenção, a média da eliminação de ureia e creatinina renal), corrigida pela área superficial do corpo.

Valores-alvo de depuração total semanal mínima, em termos Kt/V de ureia e creatinina, têm sido publicados nos últimos anos (Quadro 51.4). Em geral, os resultados desses estudos sugerem que as metas atuais para os valores de adequação precisam ser alteradas e que os médicos não devem se preocupar muito com pacientes cujo valor semanal de Kt/V caiam ligeiramente abaixo da meta atual (p. ex., 1,9), levando em consideração que estes indivíduos se sentem bem sob o ponto de vista clínico.

A dose de diálise dos pacientes que não estiverem se sentindo clinicamente bem e cuja depuração se encontrar abaixo da meta precisa ser aumentada. A depuração depende das características da membrana peritoneal do paciente, duração do tempo de permanência e volume de efluente drenado por unidade de tempo. Quatro trocas por dia de 2 l de CAPD com 2 l diários

Quadro 51.4 Metas das medidas de adequação para a diálise peritoneal

Modalidade	Kt/V semanal da ureia	Eliminação semanal de creatinina
CAPD	2	60 l/1,73m ² — transportadores altos e altos médios
		50 l/1,73m ² — transportadores baixos e baixos médios
CCPD	2,1	63 l/1,73m ²
NIPD	2,2	66 l/1,73m ²

CAPD: diálise peritoneal ambulatorial contínua; CCPD: diálise peritoneal de ciclagem contínua; NIPD: diálise peritoneal intermitente noturna. Reproduzida, com autorização, de NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy. Am J Kidney Dis 2001;37:S65.

de ultrafiltrado representam um volume de drenagem de 70 l por semana, que pode ser inadequado para muitos pacientes na ausência de função renal residual. Ocorrendo perda de função renal residual, os pacientes necessitam de volume maior de troca (2,5 ou 3 l) e de cinco trocas diárias para evitar a incidência de sintomas urêmicos bem como para manter a meta de depuração. Inicialmente, os pacientes maiores podem começar com volumes de troca de 2,5 ou 3 l. Aumentos na depuração em casos de diálise peritoneal automatizada podem ser obtidos através de elevações nos volumes de permanência e no tempo total no ciclador. Em alguns casos, é necessário adicionar uma ou duas trocas durante o dia. Como parte dos tratamentos de rotina, é imprescindível monitorar a eliminação peritoneal e função renal residual dos pacientes várias vezes por ano.

Kawanishi H *et al.*: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, a prospective controlled, multicenter study. Am J Kidney Dis 2004;44:729.

Piraino B *et al.*: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int 2005;25:107.

US Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: *Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.

Vonesh EF *et al.*: The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Int 2004;66:2389.

Terapias contínuas de reposição renal

Frank Liu, MD, e Ravindra Mehta, MD

52

► Considerações gerais

As terapias contínuas de reposição renal (TCRR) representam várias modalidades tecnicamente distintas que se caracterizam por taxas lentas de eliminação e ultrafiltração de soluto por minuto, realizadas durante a maior parte do dia (ou o dia todo) para minimizar a incidência de trocas metabólicas ou volumétricas muito amplas. Originalmente, as técnicas contínuas foram descritas na década de 1970 como tratamentos experimentais em pacientes hipervolêmicos e resistentes a diuréticos cujos quadros clínicos os transformaram em candidatos impróprios à diálise peritoneal (DP) ou hemodiálise intermitente (HDI). Desde então, a presença de TCRR em unidades de terapia intensiva (UTI) evoluiu tanto em termos de escopo quanto de complexidade, e, como resultado, essas técnicas estão se transformando rapidamente no tratamento-padrão dos pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda (IRA). Neste capítulo, é feita uma revisão dos principais termos utilizados nas TCRR, dos problemas clínicos e técnicos mais proeminentes, encontrados pelas equipes de assistência médica, e das tecnologias promissoras que poderão melhorar a eficácia e aplicabilidade de modalidades relevantes.

► Tratamento

A. Modalidades

De maneira geral, as técnicas de TCRR são definidas de acordo com o acesso vascular utilizado e o mecanismo de remoção de soluto/água usado para manter os parâmetros clínicos desejados (Figura 52.1).

1. Acesso vascular

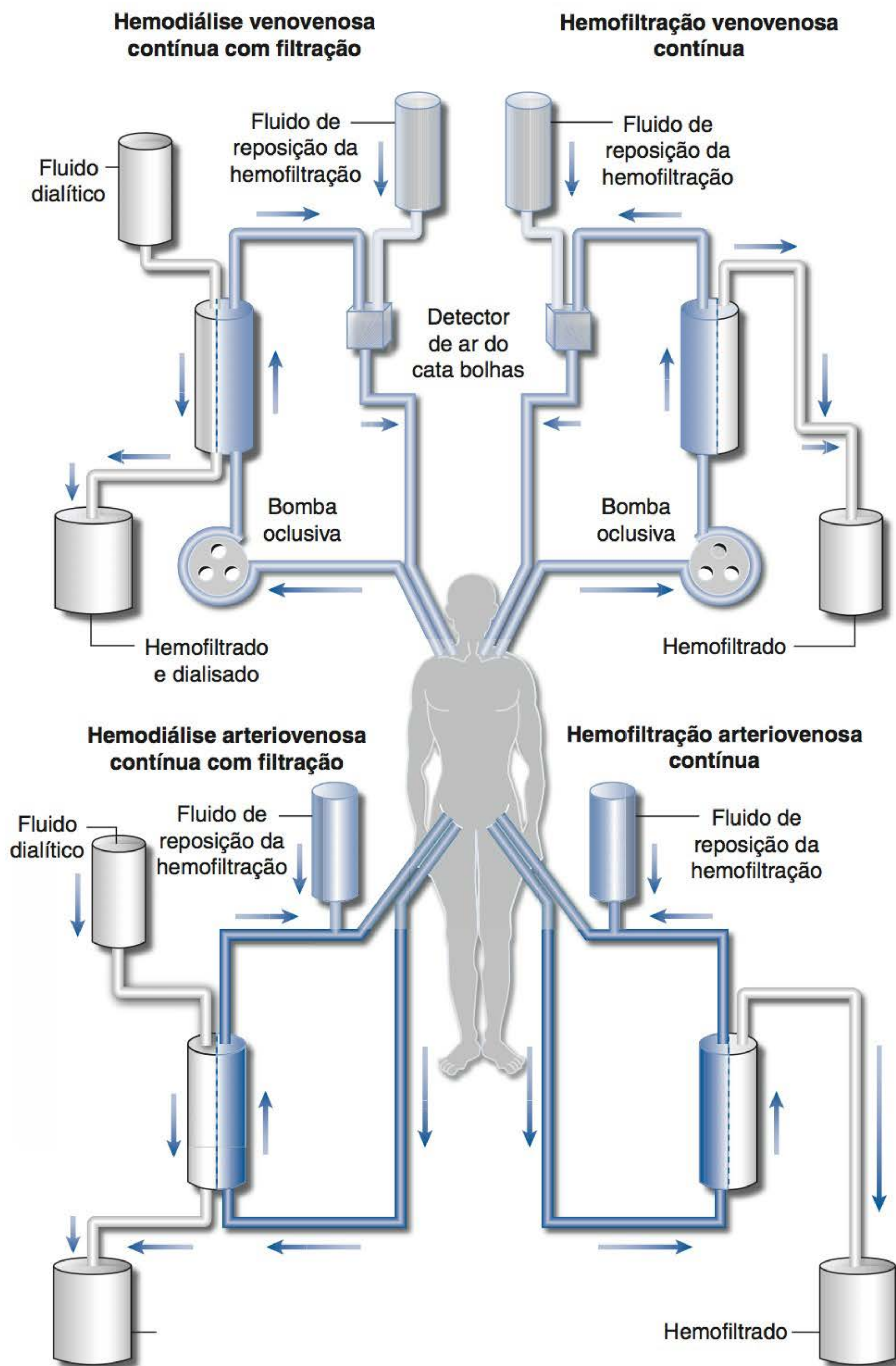
A. ARTERIOVENOSO — nas técnicas arteriovenosas (AV) o gradiente de pressão para a remoção de soluto e água é suprido pela diferença de pressão entre a circulação arterial e a venosa do paciente. Essas técnicas exigem canulação arterial com os riscos inerentes de trombose arterial, isquemia de membros, hemorragia e ateroembolismo (entre outros). Além disso, a quantidade de remoção de soluto e água se restringe ao estado hemodinâmico

do paciente, o que dificulta o uso da terapia mais adequada e da padronização terapêutica, principalmente em pacientes hipotensos com enfermidade grave. A principal vantagem do acesso AV é a capacidade de executar a terapia sem a necessidade de suporte especializado e máquinas externas complexas. Entretanto, por causa da relação risco-benefício desfavorável e falta de controle sobre as taxas de fluxo sanguíneo, as técnicas AV deixaram de ser a escolha de preferência na maioria dos centros terciários de tratamento.

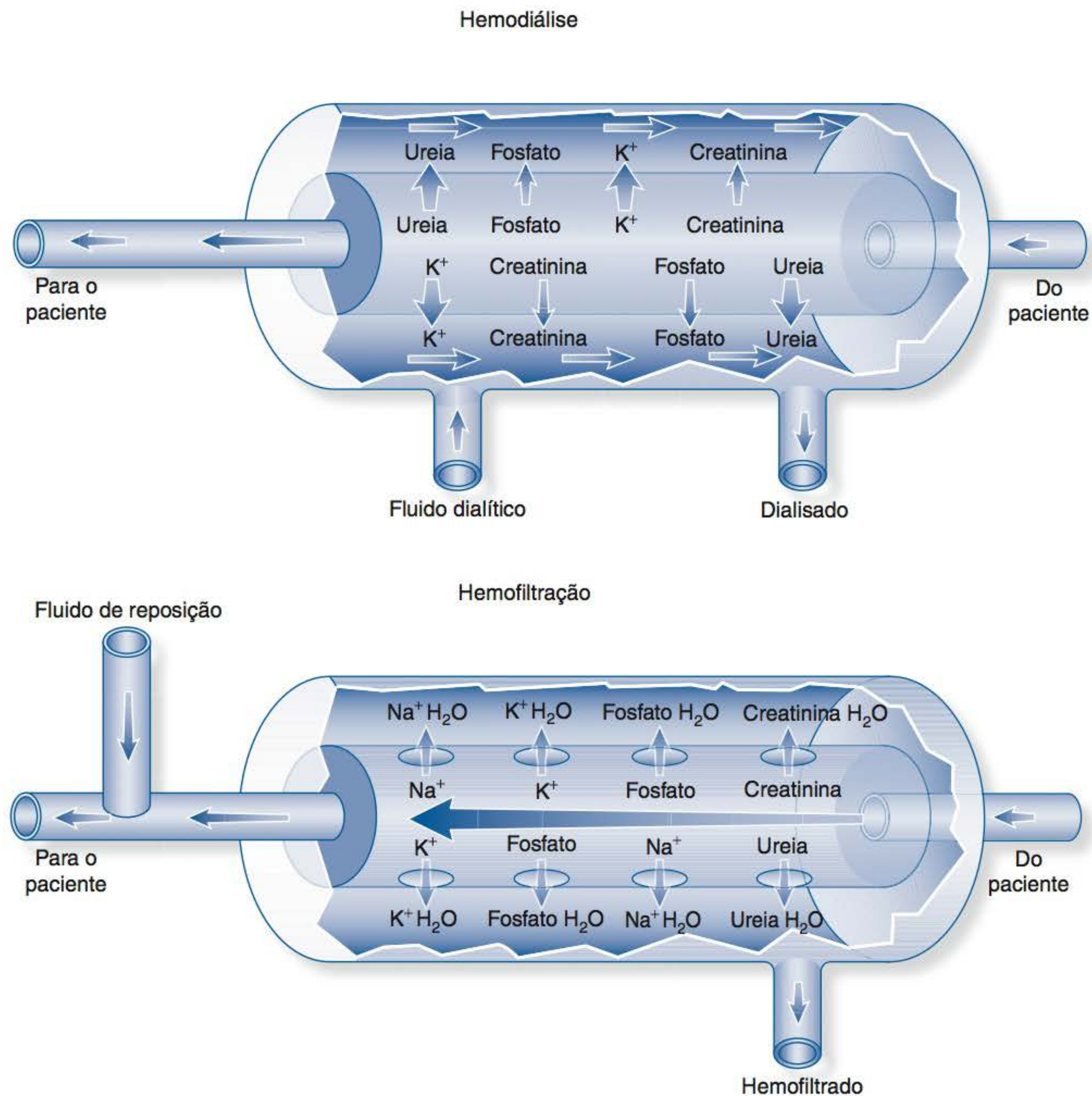
B. VENOVENOSO — Nas técnicas venovenosas (VV), o gradiente de pressão para a remoção de soluto e água é suprido por uma bomba peristáltica oclusiva. O acesso VV permite evitar o uso de canulação arterial, exerce maior controle e dá mais confiabilidade na taxa de fluxo sanguíneo do circuito extracorpóreo. As desvantagens do acesso VV consistem na incorporação de dispositivos externos (bombas, coletores de ar ou cata bolhas) e circuitos mais longos com maior predisposição à coagulação. Não obstante, pela superioridade da segurança e controle associados ao acesso VV, as técnicas VV são usadas na maior parte dos ambientes clínicos nos quais as TCRR são indicadas, em comparação com o AV.

2. Remoção de soluto e água — De acordo com a Figura 52.2 e Quadro 52.1, e como descrito a seguir, existem várias modalidades de remoção de soluto e água. No ambiente atual, as técnicas de hemofiltração e hemodiafiltração são utilizadas com maior frequência.

A. HEMODIÁLISE (HD) — Nela, o transporte de soluto é quase exclusivamente difuso e, em geral, favorece a eliminação de pequenas moléculas com dimensões inferiores a cerca de 300 Da. A separação entre o sangue e o dialisado do paciente é feita por membrana semipermeável com poros relativamente pequenos (p. ex., de baixo fluxo). Os eletrólitos e outras partículas de soluto, suficientemente pequenas para atravessarem os poros da membrana, difundem-se livremente até atingirem os respectivos gradientes de concentração em ambos os lados da membrana, presumindo que seu coeficiente de partição seja 1 (proporção de concentração de soluto entre o dialisado e o sangue). Na hemodiálise intermitente, as taxas de fluxo de dialisado são elevadas



▲ **Fig. 52.1** Mecanismos de hemofiltração e hemodiálise com filtração. Não foi feita nenhuma tentativa de representar o controle das taxas de filtração e infusão dos fluidos de reposição. (Reproduzida, com autorização, de Forni LG e Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 1997;336:1303.)



▲ **Fig. 52.2** Hemodiálise e hemofiltração. As setas que atravessam a membrana indicam a direção predominante do movimento de cada soluto que a atravessa; o tamanho relativo das setas indica as quantidades de transferências líquidas de soluto. As outras setas indicam a direção do fluxo. (Reproduzida, com autorização, de Forni LG e Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;336:1303.)

(i. é., > 800 mL/min) em comparação com as taxas de fluxo de sangue, o que permite obter um gradiente de concentração máxima constante entre os dois lados da membrana e a rapidez resultante no transporte de soluto. Na hemodiálise contínua, as taxas de fluxo de dialisado (17 a 34 mL/min) e sangue (100 a 200 mL/min) são mais baixas, possibilitando um equilíbrio próximo ou total entre os compartimentos, o que resulta no transporte mais gradual de soluto. Consequentemente, a eliminação de soluto por minuto usando HD contínua é menor que a eliminação com HDI. Entretanto, considerando que as técnicas contínuas se permitem o luxo de tempo essencialmente ilimitado, a eliminação diária média de soluto é igual ou superior à da hemodiálise intermitente. A eliminação de água se faz pelo uso de pressão hidrostática através da membrana. Em geral, a taxa de remoção de água é baixa, não resulta em hipovolemia ou hemoconcentração e, em geral, não contribui de forma significativa para a eliminação de soluto.

B. HEMOFILTRAÇÃO (H OU HF) — Nesta, o transporte de soluto é por convecção, eliminando com eficiência substâncias com dimensões de até 20 kDa. A compressão da água plasmática através do filtro se baseia na diferença de pressão transmembrana (PTM) entre os lados de sangue e os de filtrado do filtro. As partículas de soluto com dimensões inferiores às do poro do filtro são “arrastadas” para o ultrafiltrado (UF) juntamente com a água plasmática e possuem a mesma concentração no UF do plasma pré-filtro. A magnitude da eliminação de água e soluto é proporcional à quantidade de UF formado, podendo ser manipulada alterando a diferença da pressão transmembrana (aumentando o fluxo sanguíneo ou aplicando sucção no lado do filtrado). De maneira geral, a alta taxa de filtrado gerado por modalidade poderia resultar em hemoconcentração e hipovolemia se nada mais fosse feito. Assim, líquidos de reposição do contato são infundidos no circuito antes (pré-diluição) ou depois (pós-diluição) do sangue com

Quadro 52.1 Características operacionais das técnicas intermitentes e contínuas

	HDI	HVVC	HDVVC	HDFVVC
Membrana	Permeabilidade variável	Alta permeabilidade	Hemodiafiltro	Hemodiafiltro
Anticoagulação	Curta	Prolongada	Prolongada	Prolongada
Taxa de fluxo sanguíneo (mℓ/min)	> 250	200 a 250	100 a 200	100 a 200
Taxa do fluxo de dialisado (mℓ/min)	> 500	—	17 a 34	17 a 34
Ultrafiltração (ℓ/h)	0 a 2	1 a 2	< 0,2	0,7 a 1,5
Base do dialisado	Acetato 4, bicarbonato 35 mEq/ℓ	—	Lactato 35 ou Bicarbonato 35 Nenhum (citrato)	Lactato 35 ou bicarbonato 35 Nenhum (citrato)
Fluido de substituição	—	Quantidade e composição variáveis	Nenhum	Quantidade e composição variáveis
Duração	Horas	Dias	Dias	Dias
Depuração de ureia (mℓ/min)	Difusão 180 a 200	Convecção 17 a 34	Difusão 17 a 34	Ambas 17 a 34

HDI; hemodiálise intermitente; HVVC: hemofiltração venovenosa contínua; HDVVC, hemodiálise venovenosa contínua; HDFVVC; hemodiafiltração venovenosa contínua. Reproduzida, com autorização, de Mehta L: Acid-base and electrolyte management in continuous renal replacement therapy. Blood Purif 2002;20:262.)

o filtro. Consequentemente, ao longo do tempo, em essência, a infusão de líquidos de reposição “limpos” “purifica” a água extracelular do paciente por meio da substituição do UF “contaminado”. A composição do líquido de reposição e da taxa de infusão também pode ser ajustada para que seja possível atingir as metas de gerenciamento de eletrólitos e volumes específicos. A HF possui o benefício teórico da eliminação superior de moléculas de tamanho médio em comparação com as terapias difusivas.

C. HEMODIAFILTRAÇÃO — Em tal processo, (HDF), o dialisado se movimenta em contracorrente com o fluxo sanguíneo, criando uma diferença de pressão transmembrana positiva do sangue para o dialisado, produzindo eliminação por difusão e convecção como descrito anteriormente. A quantidade produzida de UF exige infusão de fluidos de reposição. A HDF representa uma espécie de casamento entre HF e HD com os benefícios da maior eliminação das moléculas médias por convecção e das moléculas pequenas por difusão.

D. ULTRAFILTRAÇÃO CONTÍNUA LENTA (UFCL) — É semelhante à hemofiltração, considerando que a eliminação de água e soluto é feita por convecção. Entretanto, a quantidade criada de ultrafiltrado é pequena (geralmente, 2 a 4 mℓ/min) em comparação com a hemofiltração e não exige infusão de fluidos de reposição. A UFCL se aplica aos casos em que a principal meta terapêutica é a perda de água (e não a eliminação de soluto).

A combinação de acesso vascular e da modalidade de transporte água/soluto utilizada permite o uso de acrônimos padronizados para cada uma dessas terapias (p. ex., hemodiafiltração venovenosa contínua = HDFVVC).

B. Considerações clínicas

Considerando que as técnicas dialíticas contínuas e intermitentes possuem pontos positivos e negativos diferentes, as metas terapêuticas e vantagens/desvantagens de cada modalidade devem ser determinadas antes da escolha da terapia de reposição renal. A partir de então, o tratamento apropriado pode ser adequado às necessidades clínicas de cada paciente.

1. Vantagens da terapia de reposição renal contínua —

As técnicas contínuas, como grupo geral, apresentam vantagens teóricas sobre a hemodiálise intermitente (HDI).

A. MELHOR TOLERABILIDADE HEMODINÂMICA — A hipotensão é uma das complicações mais comuns associadas à hemodiálise intermitente, ocorrendo em aproximadamente 20 a 30% dos tratamentos. A maioria dos pacientes criticamente enfermos apresenta instabilidade hemodinâmica, podendo eventos hipotensivos iatrogênicos adicionais provocar isquemia e lesão em órgãos. Vários estudos prospectivos e retrospectivos demonstraram melhor estabilidade hemodinâmica associada às terapias contínuas de reposição renal (TCRR), embora esse fato não tenha sido validado de forma rigorosa.

B. EFICIÊNCIA NA REMOÇÃO DE SOLUTO — Embora, com TCRR, a taxa de eliminação de solutos pequenos seja mais lenta por unidade de tempo, a natureza contínua da terapia aumenta a eficiência na depuração de ureia depois de 48 h em comparação com hemodiálise intermitente em dias alternados.

C. CONTROLE DE FLUIDOS — De maneira geral, nas UTI os requisitos nutricionais (nutrição parenteral total) e o uso de

medicações intravenosas exigem a administração de grandes quantidades de líquidos. Contudo, a incapacidade de restringir rigorosamente a ingestão de líquidos em pacientes de UTI pode resultar em excessiva sobrecarga de volume, resultando no comprometimento da perfusão tecidual, além de produzir resultados adversos. As tentativas de restringir a ingestão de líquidos nesse ambiente podem comprometer a qualidade nutricional. Em grande parte, a capacidade de ajustar o balanço de fluidos em intervalos tão curtos quanto de 1 h, mesmo em pacientes com instabilidade hemodinâmica, é responsável pela crescente popularidade da terapia contínua de reposição renal (TCRR) entre os intensivistas.

D. POTENCIAL PARA IMUNOMODULAÇÃO — Aparentemente, em pacientes sépticos as taxas de mortalidade estão correlacionadas com os níveis de várias citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) alfa, interleucina (IL) 1, IL-6 e IL-8. A maior parte dessas moléculas de peso molecular médio é solúvel em água, sendo teoricamente removível pela purificação de água plasmática por hemofiltração ou hemodiafiltração. No presente momento, os benefícios imunomoduladores da TCRR permanecem no campo teórico, e não há comprovação de que afetem o resultado dos estudos realizados em seres humanos.

2. Desvantagens da terapia de reposição renal contínua

— Por outro lado, a TCRR tem algumas desvantagens em comparação com a hemodiálise intermitente (HDI).

A. SOBRECARGA DA ENFERMAGEM — Em geral, a enfermagem com interação personalizada é imprescindível devido à necessidade de monitoramento mais intensivo para gerenciar o balanço de fluidos e os parâmetros metabólicos.

B. ANTICOAGULAÇÃO CONTÍNUA — Considerando que o sangue do paciente permanece no circuito extracorpóreo, a coagulação no filtro e circuito é um problema muito sério, podendo impactar na qualidade do tratamento. Contudo, o uso da anticoagulação sistêmica ou regional diminui esse risco, embora possua suas próprias complicações.

C. MOBILIDADE DO PACIENTE — Por sua própria natureza, TCRR deve ser executada durante o dia. A mobilização do paciente para estudos, procedimentos etc., geralmente é muito difícil porque envolve equipamentos e a tubulação dos circuitos extracorpóreos típicos. Além disso, ao desconectar o paciente da TCRR, perde-se tempo de diálise e ultrafiltração, diminuindo a eficácia do tratamento.

D. CUSTO — Mesmo sem considerar o aumento dos custos de enfermagem, a TCRR é 2 vezes mais cara que a hemodiálise intermitente tradicional principalmente por causa dos custos elevados de laboratório, filtros, dialisado e outros equipamentos.

3. Indicações para a terapia de reposição renal contínua

— Considerando as características da TCRR, como descrito anteriormente, as indicações razoáveis para o uso de modalidades contínuas consistem na insuficiência renal aguda oligúrica com instabilidade hemodinâmica associada (hipotensão), insuficiência multi-órgãos, hipercatabolismo e/ou sobrecarga volumétrica. A TCRR é a melhor opção para o tratamento dos pacientes gravemente acidêmicos sem uma causa clara e de reversão rápida,

considerando que os fluidos e/ou dialisado de reposição podem ser fortificados com equivalentes básicos para ajudar a contrabalançar o desequilíbrio acidobásico. A hemodiálise intermitente tradicional é a melhor alternativa para os pacientes com estabilidade hemodinâmica e que exijam a rápida correção de algum distúrbio metabólico (p. ex., hiperpotassemia) por causa das características superiores de eliminação de soluto por minuto.

Além disso, o uso da TCRR (especificamente, a hemofiltração) estendeu-se aos casos de sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), IRA, com base no fundamento lógico de que a remoção das citocinas inflamatórias poderia melhorar os resultados.* A TCRR pode também ser o tratamento de escolha para os casos de pacientes com IRA e lesão ou edema cerebral, considerando que com a hemodiálise intermitente tradicional podem ocorrer amplas oscilações na pressão de perfusão cerebral e/ou piora do edema. O Quadro 52.2 mostra as indicações gerais para a escolha da modalidade de diálise.

4. Momento da intervenção — Considerando a potencial morbidez significativa associada ao início das terapias dialíticas (colocação de cateter de grosso calibre, anticoagulação etc.), uma das decisões mais difíceis no tratamento da IRA ainda é a definição do momento exato da intervenção. Levando em conta que, nesse aspecto, não há estudo prospectivo randomizado para orientar a terapia, vários estudos retrospectivos descobriram que a consulta precoce a um nefrologista assim como níveis mais baixos de ureia sanguínea no início da TCRR estão correlacionados com melhores resultados. Além disso, dados obtidos na literatura pediátrica sugerem que os pacientes com sobrecarga de volume além de 10% do peso corporal ideal têm risco 3 vezes maior de mortalidade em comparação com os pacientes com baixa ou nenhuma sobrecarga de fluidos.

5. Relações entre dose e resultado — Com base na experiência em doença renal terminal (DRTF), em que a correlação entre dose dialítica e sobrevida do paciente foi estabelecida a partir de cálculos de remoção da ureia, houve um interesse muito grande em definir uma relação semelhante de dose dialítica em pacientes com enfermidades críticas com IRA. Infelizmente, da mesma forma que não há tempo-padrão para iniciar a diálise, não existem métodos-padrão para a avaliação da dose dialítica em casos de IRA. Em pacientes com DRT, a dose de diálise deve ser avaliada por modelagem cinética da ureia, a qual presume que os pacientes portadores de DRT possuem taxas de geração de ureia relativamente constantes e se encontram em estado de equilíbrio. Entretanto, nos casos de IRA a composição oscilante dos fluidos corporais e as taxas variáveis de geração de ureia tornam a modelagem da ureia pouco confiável e os cálculos quantitativos da dose-padrão inaplicáveis. Para os pacientes portadores de IRA recebendo hemodiálise intermitente, o aumento quantitativo na dosagem pode ser feito pela adição de mais tratamentos (tratamento diário *versus* tratamento 3 vezes por semana), associada a melhores resultados.**

* N.T.: sem comprovação em grande estudo randomizado. Mas, embora os dados sejam esparsos e não existam orientações específicas, o encaminhamento imediato a um nefrologista bem como o início da diálise antes de uremia significativa e sobrecarga de volume pode estender a sobrevida do paciente.

** N.T.: sem comprovação em grande estudo randomizado.

Quadro 52.2 Escolha da técnica dialítica na insuficiência renal aguda¹

Meta terapêutica primária	Condição clínica	Terapia de reposição renal
Remoção de soluto	Estável, catabólica	Hemodiálise
	Instável, catabólica	HDVAC, HVVC, HDVVC, UFCL + HD
	Instável, não-catabólica	HAVC, HVVC, UFCL + HD, DPCE
Remoção de fluidos	Estável	UFII
	Instável	UFII, UFCL
Remoção de soluto e fluidos	Estável	Hemodiálise
	Instável	HDVAC, HDVVC, HDVVC, HAVC + HD, UFII + HD
Desintoxicação sanguínea	Instável	HVVC, HDVVC, HAVC, ?TPT

¹ Modalidade ideal de terapia de reposição renal em casos de IRA de acordo com o estado clínico do paciente.

UFII, ultrafiltração isolada intermitente; DPCE, diálise peritoneal contínua de equilíbrio; PF, plasmaferese; HDAC: hemodiálise arteriovenosa contínua; HVVC, hemofiltração venovenosa contínua; HDVVC, hemodiálise venovenosa contínua; UFCL, ultrafiltração contínua lenta; HD, hemodiálise; HAVC, hemofiltração arteriovenosa contínua. Reproduzida, com autorização, de Golper TA: Continuous renal replacement therapy in acute renal failure. UpToDate 2005;on-line 13.1.

6. Anticoagulação — Tendo em vista o contato estendido do sangue do paciente com o circuito extracorpóreo estranho e com o estado procoagulante associado a enfermidades graves e sepse, a anticoagulação contínua é imprescindível para prolongar a vida do circuito e prover a dose prescrita na TCRR. As estratégias anticoagulantes encontram-se em contínua evolução por causa da dificuldade de obter o equilíbrio entre o desejo de prolongar a vida do filtro e o aumento no risco de sangramento. Por isso, o uso de estratégias tanto sistêmicas quanto regionais de anticoagulação é muito comum. E alguns centros de diálise tentam também a aplicação de TCRR sem anticoagulantes em pacientes com risco extraordinariamente elevado de sangramento.

A. ANTICOAGULAÇÃO SISTÊMICA — Os anticoagulantes sistêmicos têm a grande vantagem da facilidade relativa de administração, em especial comparando com a anticoagulação à base de citrato. Os agentes utilizados com mais frequência são as heparinas e inibidores diretos da trombina, como o argatrobam e as hirudinas.

A heparina não fracionada ainda é o anticoagulante sistêmico usado com maior frequência na TCRR, sendo geralmente administrada em dose inicial de cerca de 10 a 20 U/kg, seguida de infusão de manutenção de 3 a 20 U/kg/h. O preenchimento do circuito extracorpóreo com heparina antes de iniciar a diálise é imprescindível, considerando que sua carga negativa pode causar adsorção para a tubulação plástica do circuito e começar a agir assim que o sangue entrar em contato com o circuito. A metabolização da heparina ocorre principalmente no fígado, sendo o rim um contribuinte menor para a eliminação total em pacientes com função renal intacta. Entretanto, nem a diálise nem a hemofiltração mostram-se eficazes para eliminar a heparina, e, como tal, a meia-vida da heparina aumenta para cerca de 40 a 120 min em pacientes que recebem TCRR. É imprescindível monitorar cuidadosamente os tempos de coagulação, variando a meta do tempo de coagulação ativada (ACT) de 140 a 180 s ou

o tempo parcial de tromboplastina ativada (aPTT) de 55 a 100 s. A hemorragia é a principal complicação decorrente do uso da heparina não fracionada, ocorrendo em cerca de 25 a 30% dos pacientes nos quais o medicamento é utilizado como agente anticoagulante na TCRR. Os pacientes com pequenos sangramentos devem interromper o tratamento anticoagulante, e os com sangramento grave se beneficiam com a administração de protamina. Ocasionalmente, pode ocorrer trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), cujo primeiro sinal é a coagulação do filtro repetidas vezes. Recomenda-se utilizar outro método anticoagulante em casos de diagnóstico de TIH.

Nos vários estudos em que foi comparada à heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) apresentou, na melhor das hipóteses, a mesma eficácia, embora tenha aumentado o custo do tratamento. Além disso, considerando que o monitoramento é mais difícil (exige medições da atividade do fator Xa geralmente não feitas na maioria dos hospitais) e que a HBPM possui meia-vida mais longa do que a heparina não fracionada (o que torna a hemorragia mais problemática), a tal heparina não é utilizada com frequência como modo de anticoagulação sistêmica na TCRR.

O argatrobam age ligando, de forma reversível, o sítio ativo da trombina. Esse medicamento é metabolizado pelo fígado, excretado na bile e tem meia-vida de cerca de 40 a 50 min. A administração usual de argatrobam exige infusão constante de 2 µg/kg/min, devendo a dosagem ser monitorada com base na meta do aPTT de cerca de 2 vezes o tempo normal. O argatrobam não exige ajuste de dosagem no ambiente de TCRR porque geralmente não é eliminado por hemofiltração; por causa do uso relativamente fácil, tornou-se o anticoagulante sistêmico de escolha para os pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina que fazem TCRR.

As hirudinas também são agentes inibidores diretos da trombina, na qual se ligam de forma irreversível; raramente são usadas na TCRR porque não possuem antídoto, e o monitoramento

para aumentar a eliminação do citrato do circuito, diminuindo a taxa de fluxo sanguíneo, aumentando a taxa de fluxo de dialisado e/ou diminuindo a taxa de infusão de citrato.

Por isso, a despeito das múltiplas vantagens, para garantir monitoramento adequado a anticoagulação com citrato aumenta, de forma significativa, a carga de trabalho das equipes médica e de enfermagem. Não obstante, está se tornando cada vez mais popular como modo de anticoagulação contínua devido à vida mais longa dos circuitos em comparação com a da heparina.

C. OUTRAS ESTRATÉGIAS DE ANTICOAGULAÇÃO — Os prostanoídes, como a prostaciclina (PGI_2) e seu análogo epoprostenol, também são utilizados para anticoagulação em (TCRR). Esses medicamentos agem através da decomposição do ácido araquidônico com forte bloqueio da atividade da ciclo-oxigenase e da ativação plaquetária. Há pouco risco de sangramento com tal agente, embora possa ocorrer hipotensão sintomática, tendo em vista que esses dois compostos são vasodilatadores arteriais muito potentes. A meia-vida é bastante curta (medida em minutos), de modo que os episódios hipotensivos podem ser facilmente tratados com a interrupção da infusão. Contudo, embora eficazes, os prostanoídes não são usados com muita frequência porque não há testes confiáveis que permitam avaliar sua atividade, e seu custo é excessivamente elevado.

7. Manuseio de fluidos — Este é um componente do tratamento dos pacientes gravemente enfermos. De maneira geral, a remoção de líquidos com diuréticos é bastante desafiadora na presença de insuficiência renal; se, além disso, for associada ao choque e insuficiência de múltiplos órgãos, poderá exigir intervenção dialítica. Durante a última década, a tendência era usar ressuscitação com fluidos de forma agressiva, em pacientes com esse quadro, e a maior parte dos cirurgiões e intensivistas considerava o edema pronunciado como um mal necessário para manter a pressão arterial. Entretanto, a sobrecarga de fluidos propriamente dita pode ser um fator independente importante que contribui para a obtenção de desfechos adversos, caindo a sobrevida do paciente rapidamente em várias séries de pacientes em UTI, em situações com sobrecarga de fluidos superior a 10 a 20% em relação ao basal. Esse fato pode ser explicado pelo reconhecimento de que o excesso de fluidos provoca não apenas edema superficial mas também edemas miocárdico e intestinal, resultando em disfunção de órgãos e isquemia local. Por isso, em tal tipo de ambiente, a meta do manuseio de fluidos deve ser tanto a remoção do excesso de líquidos, de acordo com a necessidade, quanto a estabilidade hemodinâmica, permitindo, ainda, todo o tempo utilizar volumes significativos de suportes nutricional e farmacológico imprescindíveis ao tratamento dos pacientes gravemente enfermos.

A definição de metas para a remoção ou reposição de líquidos é um elemento essencial no manuseio de fluidos em TCRR. De maneira geral, em pacientes fora de UTI, a avaliação do volume global com base no exame físico, nos pesos diários e nos resultados das medições de entradas e saídas é suficiente para orientar a terapia de forma correta. Entretanto, em pacientes de UTI a execução dessa tarefa é muito mais traiçoeira, principalmente nos casos em que grandes volumes de fluidos forem utilizados para a ressuscitação volêmica em curtos períodos de

tempo. Com frequência, os registros de peso são incorretos, considerando a falta de precisão inerente à pesagem dos pacientes imobilizados conectados a mais de um aparelho, e as estimativas de perda de fluidos não são confiáveis em pacientes com perdas insensíveis (p. ex., pacientes com queimaduras ou que estiverem usando ventiladores). A medição das pressões centrais de enchimento, do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica facilita a avaliação da capacitância circulatória, embora mesmo estas medições estejam sujeitas a erros. Consequentemente, é muito comum encontrar pacientes com sobrecarga volumétrica total evidente cujo estado do volume intravascular é inescrutável. Nesta situação, embora no final seja necessário remover os fluidos, talvez no início seja conveniente manter um volume intravascular adequado, combinando a alteração da composição dos fluidos (coloides e produtos derivados do sangue) com a alteração da resistência sistêmica. As tentativas de manuseio do equilíbrio de fluidos sem levar em consideração esses fatores podem levar a superestimativas ou subestimativas drásticas das necessidades do paciente, resultando no agravamento da sobrecarga de volume ou em hipotensão por depleção do volume intravascular.

8. Controle do equilíbrio acidobásico e dos eletrólitos —

O desequilíbrio da homeostase acidobásica e dos eletrólitos é uma característica comum em pacientes gravemente enfermos que necessitam fazer terapia de reposição renal. A ultrafiltração provoca distúrbios na química sanguínea, considerando que há constante perda de bicarbonato e outros eletrólitos através do filtro. Essencialmente, o grau de perda eletrolítica pode se expressar na taxa de ultrafiltrado total/efluente do dialisado vezes a concentração plasmática de cada um dos eletrólitos. Por exemplo, se a taxa de ultrafiltração consistir em 2 l/h e a concentração plasmática de bicarbonato consistir em 25 mEq/l, o paciente estará perdendo 50 mEq de bicarbonato VO ultrafiltrado a cada hora. Por isso, o controle do equilíbrio acidobásico e dos eletrólitos na TCRR exige constante reposição das perdas iatrogênicas de bicarbonato e eletrólitos além da correção das anormalidades metabólicas intrínsecas do paciente.

De maneira geral, a regulação do equilíbrio acidobásico é feita pela adição de lactato ou bicarbonato no dialisado ou fluido de reposição. A escolha do agente de reposição de base é um tema bastante controverso, considerando que ambos têm vantagens e desvantagens. O lactato, que se converte em uma base equimolar, em bicarbonato no fígado, tem sido usado tradicionalmente como o equivalente básico de escolha porque seu custo é relativamente baixo e tem prazo de validade longo. Entretanto, sua eficácia depende da função hepática do paciente. Em pacientes com disfunção hepática ou nos que exigem grandes quantidades de base para manter o pH sanguíneo em níveis fisiológicos, o lactato administrado pode superar a capacidade de conversão do fígado e provocar significativa hiperlactatemia. Por outro lado, o bicarbonato é fisiológico e não depende da função orgânica do paciente para exercer a ação de tamponamento. Entretanto, as soluções à base de bicarbonato têm prazo curto de validade e poderão sofrer microprecipitações com cálcio se forem misturadas na mesma bolsa. Não obstante, a prática clínica está intensificando o uso de bicarbonato depois que vários estudos sugeriram que o lactato pode causar catabolismo aumentado e agravar a

hemodinâmica. Os outros agentes de reposição básica são o citrato e acetato. O acetato não é utilizado com muita frequência, tendo sido associado a instabilidade cardiovascular, principalmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Em geral, na TCRR o controle dos níveis eletrolíticos é feito pela infusão de fluidos de reposição com concentrações apropriadas de eletrólitos e/ou por troca difusiva com dialisado adequado. Aparentemente, esse tipo de controle eletrolítico é semelhante na diálise intermitente. Entretanto, é muito importante reconhecer que as técnicas de TCRR, embora utilizem as mesmas forças para a remoção de fluidos e soluto, são diferentes das técnicas intermitentes já que o tempo não é mais um fator limitante para a purificação do sangue. Como tal, ao longo do tempo, a eliminação total de soluto na TCRR é igual ou maior que na hemodiálise intermitente, podendo a correção das anormalidades laboratoriais ocorrer de forma gradual com períodos mínimos de desequilíbrio. Além disso, considerando que a composição e taxa de infusão dos fluidos de reposição podem ser alteradas, é possível modificar o balanço de soluto enquanto, de acordo com a necessidade, o balanço de fluidos permanece nivelado, negativo ou positivo. É este grau de controle sobre o balanço de fluidos, de soluto e da relação acidobásica que torna as técnicas contínuas tão versáteis e importantes no ambiente da UTI.

C. Complicações

De maneira geral, sob o ponto de vista procedimental, a TCRR é bem tolerada pelos pacientes, em especial considerando o estado desesperador em que vive a maior parte dos indivíduos que necessitam desse tipo de terapia. As complicações causadas pelo uso do equipamento de diálise surgem em quase todas as partes do circuito, variando de falha no acesso vascular, coagulação no circuito e perda de eficiência do filtro a problemas cotidianos, como, por exemplo, desconexão da linha. Podem ocorrer significativos atrasos na terapia, considerando ser muito difícil prever esses problemas.

Os problemas mais sérios relacionam-se com os equilíbrios acidobásico e eletrolítico que podem não apenas resultar em perda de tempo de tratamento, enquanto a causa é diagnosticada, mas também levarem rapidamente a anormalidades metabólicas com risco de vida. Como a TCRR permite a individualização da terapia, as alterações no equilíbrio acidobásico e nos níveis eletrolíticos devem ser altamente previsíveis pelos nefrologistas. Sempre que surgirem anormalidades inesperadas, será imprescindível fazer a distinção entre problemas relacionados com a condição subjacente do paciente, problemas causados pela terapia e problemas resultantes de erros iatrogênicos de fato (Quadro 52.3). Será possível prever anormalidades atribuíveis à condição do paciente se o nefrologista conhecer a fisiopatologia subjacente. Mudanças inesperadas sugerem a reconsideração da síndrome clínica se o respectivo tratamento e as causas iatrogênicas da anormalidade forem considerados improváveis. Outras anomalias podem ser atribuídas a efeitos não intencionais de tratamentos adequados. Por exemplo, os pacientes em tratamento à base de anticoagulação com citrato que receberem vários produtos derivados do sangue contendo citrato poderão desenvolver alcalemia excessiva decorrente da conversão supratrapêutica de citrato em bicarbonato. Para finalizar, existe a possibilidade

Quadro 52.3 Natureza dos problemas acidobásicos e eletrolíticos na TCRR

Tipo de problema	
Devido a condições do paciente	Acidose metabólica grave Acidose respiratória Alcalemia Hiponatremia ou hipernatremia Hiperglicemia Hiperfosfatemia
Contribuição da terapia	Aumento de perdas básicas Desequilíbrio acidobásico Excesso de alcalose Retenção de CO ₂ Hiponatremia e hipernatremia Hiperglicemia Hipofofosfatemia Acúmulo de citrato Hipocalcemia Hiato aniônico por citrato Alcalemia Hipotermia
Iatrogênicos	Prescrição inadequada Reposição inadequada de base Nenhum ajuste para a absorção de glicose Erros de formulação Erros farmacêuticos Mistura de infusões à beira do leito Precipitação de cálcio no dialisado Bicarbonato Erros de aplicação Solução de cálcio usada como dialisado Taxa baixa de infusão de citrato Interferências Alteração de prescrição Administração exógena excessiva de bicarbonato Desequilíbrio de fluidos

Reproduzido, com autorização, de Mehta RL: Acid-base and electrolyte management in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2002;20:262.

de ocorrerem complicações iatrogênicas que podem resultar de erros de prescrição, de formulação, de aplicação ou de interferência. De todos esses erros, as falhas de formulação e aplicação têm consequências profundas e imediatas, em especial se envolverem soluções contendo potássio e/ou cálcio. Por exemplo, será possível ocorrer hipercalcemia séria nos casos em que uma infusão de cálcio, administrada durante anticoagulação com citrato, for usada erroneamente como dialisado. Alternativamente, erros de cálculo na ingestão e saída de líquidos podem levar à administração imprópria ou remoção excessiva de volume, causando super-hidratação ou desidratação grave. Para finalizar, será possível ocorrerem problemas de interferência na terapia correta nos casos em que houver mal-entendidos entre membros da equipe de atendimento na interpretação dos planos de tratamento.

Embora possam ocorrer complicações em qualquer tipo de procedimento ou tratamento, é possível evitar, ou pelo menos mitigar, grande parte dos efeitos adversos associados à TCRR através da instituição de protocolos de segurança (p. ex., verificação cruzada do conteúdo de uma solução ou criação de fluxogramas simples para facilitar o manuseio de fluidos). Além disso, a adoção de abordagens multidisciplinares no processo de tomada de decisão, através da inclusão de membros das equipes médica, de enfermagem, nutrição e farmácia, ajuda a evitar os problemas decorrentes das falhas de comunicação.

D. Inovações técnicas recentes

1. Hemofiltração de alto volume — A hemofiltração convencional é capaz de remover os mediadores imunes patológicos, como as citocinas inflamatórias, embora haja controvérsias sobre sua capacidade de agir dessa forma em grau clinicamente relevante. Apesar do surgimento desses mediadores no ultrafiltrado, as alterações nos níveis plasmáticos são inconsequentes, permanecendo inalterados os resultados. Entretanto há evidências de que a hemofiltração de alto volume (taxa de ultrafiltração > 45 mL/min) melhora os desfechos intermediários, o que leva à noção de que os aumentos na purificação da água plasmática possam melhorar os resultados.*

2. Terapias híbridas

A. TÉCNICAS INTERMITENTES ESTENDIDAS — Tal como a diálise lenta de baixa eficiência (SLED, na sigla em inglês), as técnicas intermitentes estendidas apresentam taxas incrementalmente mais elevadas de diálise e fluxo sanguíneo em comparação com as técnicas contínuas, embora sejam operadas durante 12 h ou menos por dia. Tradicionalmente, as taxas de fluxo sanguíneo são reguladas em 200 mL/min, e as taxas de fluxo de dialisado em 100 mL/min. Com taxas de fluxo sanguíneo mais baixas, a SLED pode representar um estresse hemodinâmico menor no paciente. Da mesma forma, ao abaixar a taxa de fluxo de dialisado, a eliminação de soluto é menos eficaz por unidade de tempo do que na hemodiálise intermitente, produzindo trocas mais graduais nas concentrações corporais de soluto. Considerando que a terapia deve ser executada somente durante parte do dia, os procedimentos e estudos de imagem podem ser coordenados para coincidirem com os tempos de paradas programadas. Além disso, a SLED não exige monitoramento intensivo como a TCRR. Estudos preliminares sugerem que a eliminação total de soluto e a tolerabilidade hemodinâmica na SLED podem ser similares às da TCRR, embora ainda não tenham sido publicados estudos comparativos expressivos. Além do mais, a SLED não permite o mesmo nível elevado do controle hora a hora de fluidos, eletrólitos e parâmetros acidobásicos, o que é possível com a TCRR.

B. ADSORÇÃO ACOPLADA — Como descrito anteriormente, acredita-se que níveis elevados de citocinas possam contribuir para resultados insatisfatórios em pacientes com sepse. Estudos em andamento analisam o uso de cartuchos sorventes que possam remover estas citocinas da circulação. As estratégias de remoção consistem na adição de um cartucho sorvente em série ou em paralelo com o hemofiltro ou em paralelo com o filtro de plasmaférese que possui poros maiores do que o hemofiltro-padrão. Embora essas tecnologias possam ser benéficas em termos de desfechos imediatos, como demonstraram estudos em animais e seres humanos, nenhum estudo de grande porte em seres humanos validou seu uso. Não obstante, o conceito é desafiador, justificando a realização de novas pesquisas.

C. SISTEMA RECIRCULANTE DE ADSORÇÃO MOLECULAR — A purificação do sangue pela diálise tradicionalmente usada em portadores de doença renal terminal (DRT) é ineficaz em hepatopatas porque muitas das toxinas produzidas por doenças hepáticas se ligam à albumina e, conseqüentemente, não são eliminadas através da membrana de diálise. No sistema recirculante de adsorção molecular (MARS, na sigla em inglês), o sangue do paciente passa pela membrana de diálise de alto fluxo contra o dialisado enriquecido em albumina. Embora a albumina não atravesse a membrana, as toxinas ligadas à albumina atravessam a membrana de diálise de acordo com seu gradiente de concentração até albumina “limpa” dentro do circuito de MARS. Estudos menores revelaram que este sistema melhora a recuperação da encefalopatia hepática grave.

D. DISPOSITIVO DE ASSISTÊNCIA TUBULAR RENAL (DAR) — Tal dispositivo foi desenvolvido com base na premissa de que, embora a diálise convencional e TCRR simulem a capacidade renal de eliminação de soluto e fluidos, não são capazes de repor a capacidade endocrinológica dos rins. O referido dispositivo consiste em um sistema de hemofiltração convencional conectado em série a um cartucho biorreator contendo aproximadamente 10^9 células tubulares proximais humanas. O sangue passa pelo circuito de hemofiltração e, a seguir, pelo circuito de assistência, onde teoricamente as células tubulares proximais residentes executam outras funções metabólicas no sangue antes do retorno dele para o corpo do paciente. Os estudos pequenos realizados em seres humanos são promissores.

Davenport A: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2004;144:228.

Gillespie RS *et al.*: Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1394.

Humes HD *et al.*: Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:1578.

Mehta RL: Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 2005;67:781.

* N.T.: comprovado em grandes estudos randomizados.

Transplante renal

Phuong-Thu Pham, MD, Julie Yabu, MD,
Phuong-Chi Pham, MD, e
Alan H. Wilkinson, MD, FRCP

53

► Considerações gerais

A. Avaliação do receptor

Na atualidade, o transplante de rim constitui o tratamento de escolha para os pacientes com doença renal terminal (DRT), visto que melhora tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida do paciente em comparação com a diálise. Entretanto, é preciso assinalar que, embora o risco de morte no primeiro ano após o transplante seja inferior a 5%, nem todos os pacientes são qualificados à realização da cirurgia em virtude de um risco inaceitavelmente alto de complicações. O processo de avaliação para transplante exige uma análise abrangente das histórias clínica, cirúrgica e psicossocial de cada paciente, devendo-se utilizar uma abordagem sistemática na avaliação dos candidatos potenciais ao transplante renal.

1. O processo de avaliação inicial — Antes de iniciar o processo de avaliação formal, todos os candidatos potenciais a transplante devem ser incentivados a comparecer a uma seção de “orientação ao paciente”. Nessa reunião, os pacientes recebem informações sobre os riscos clínicos e cirúrgicos, bem como os benefícios do transplante renal, sobre a necessidade de visitas ambulatoriais frequentes no período pós-operatório imediato, sobre os efeitos adversos potenciais da imunossupressão e a importância de adesão à terapia imunossupressora. As vantagens e desvantagens potenciais do transplante renal com órgãos de doadores falecidos *versus* vivos devem ser discutidas com os pacientes e, quando possível, com seus familiares, outros entes queridos e/ou amigos. Outras questões abordadas consistem no tempo prolongado de espera para o transplante de doadores falecidos, devido à escassez de órgãos para doação e os efeitos adversos do tempo de espera na sobrevida do paciente e enxerto. Além disso, os pacientes devem ser advertidos de que várias condições clínicas e psicossociais podem impedir que determinado paciente seja candidato a transplante. As contraindicações absolutas e relativas ao transplante de rim estão relacionadas no Quadro 53.1.

2. Avaliação geral — A avaliação de rotina de um candidato a transplante renal consiste em história detalhada e exame físico. Em particular, é importante estabelecer a etiologia da doença renal original, visto que pode ajudar a prever a evolução e

desfecho do transplante, bem como o risco de recidiva da doença de base. Quando disponíveis, deve-se proceder a uma revisão dos relatórios de biópsia renal. Os pacientes com DRT secundária a anormalidades congênitas ou geniturinárias devem se submeter a uma cistoureterografia miccional (CUGM) e avaliação urológica apropriada, realizadas, de preferência, pelo cirurgião de transplante renal. A documentação do volume de urina residual dos rins nativos do paciente é de inestimável valor na avaliação da função do enxerto no período pós-transplante. Deverá ser obtida uma história de doença renal familiar ou hereditária se for contemplada a doação de rim de familiar vivo. Deve-se obter a história cirúrgica do paciente com ênfase especial em cirurgias abdominais anteriores. O exame físico completo deve incluir uma cuidadosa pesquisa quanto à presença de doença da carótida e doença vascular periférica. De preferência, os pacientes devem ter um índice de massa corporal inferior a 30 a 35, visto que a obesidade está associada a maior incidência de complicações pós-operatórias. Além de minuciosa anamnese e exame físico completo, os pacientes também devem se submeter a diversos exames laboratoriais de rotina e exames de imagem, listados no Quadro 53.2. Os fatores de risco precisam ser considerados durante o processo de avaliação para transplante.

3. Avaliação dos fatores de risco associados a doenças de sistemas orgânicos específicos

A. DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA — A doença cardiovascular (DCV) constitui a principal causa de morte após transplante de rim. As mortes com enxerto funcional que ocorrem 30 dias após o transplante são causadas por cardiopatia isquêmica em quase 50% dos casos. A obtenção de história cardiovascular detalhada não apenas prenuncia o risco cirúrgico como também ajuda no acompanhamento cardíaco pós-operatório para melhorar os resultados cardíacos a curto e longo prazos. Embora os determinantes do risco de DCV em paciente com DRT ainda não estejam bem definidos, todos os pacientes com DRC devem ser considerados candidatos com maior risco cardíaco. Os principais fatores de risco convencionais consistem em diabetes melito, hipertensão, dislipidemia, obesidade, história de angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva,

Quadro 53.1 Contraindicações para transplante renal**Contraindicações absolutas**

Neoplasia maligna ativa
 Infecção ativa
 Doença extrarrenal irreversível grave
 Expectativa de vida inferior a 2 anos
 Cirrose hepática (a não ser que o transplante seja de fígado e rim)
 Doenças psiquiátricas inadequadamente controladas
 Abuso de substâncias ativas

Contraindicações relativas

Úlcera péptica ativa¹
 Não adesão clínica
 Infecção ativa pelo vírus da hepatite B²
 Obesidade mórbida

Considerações especiais

Incompatibilidade ABO³
 Prova cruzada contra os linfócitos T positiva³

¹Deve ser tratada antes do transplante.

²Recomenda-se a realização de biopsia hepática e terapia antiviral antes do transplante. Obter uma consulta com hepatologista.

³Os protocolos de dessensibilização pré-transplante permitem um transplante bem-sucedido através dessas barreiras.

eventos cardíacos anteriores, idade avançada, tabagismo e história familiar. Outros fatores de risco sugeridos consistem em hipertrofia ventricular esquerda preexistente, diálise durante um período de tempo prolongado, calcificação vascular de artéria coronária, anormalidades no eletrocardiograma e hiper-homocisteinemia. Deve-se avaliar a tolerância ao exercício juntamente com sintomas cardíacos, visto que muitos pacientes submetidos à diálise têm estilo de vida sedentário e são assintomáticos. Uma triagem cardíaca não invasiva, como cintigrafia de esforço ou ecocardiograma de esforço com dobutamina, é provavelmente adequada aos candidatos de baixo risco. Entretanto, para os que apresentam múltiplos fatores de risco, particularmente diabetes melito e/ou eventos cardíacos anteriores, deve-se realizar uma angiografia coronária. Se houver necessidade, uma angiografia coronária/colocação de *stent* ou cirurgia de derivação coronária e reabilitação cardíaca deverão ser realizadas antes do transplante. Em geral, os candidatos de alto risco devem ser submetidos a uma avaliação formal pelo cardiologista.

Os pacientes com história de ataques isquêmicos transitórios ou acidentes vasculares encefálicos devem se submeter a exames de Doppler das carótidas. Quando se identificam sopros na carótida no exame físico de paciente assintomático, devem-se realizar exames de imagem adicionais a critério do médico. Evidências de estenose significativa exigem consulta com cirurgião vascular. Se houver necessidade, deverá ser realizada uma endarterectomia da carótida antes do transplante, devendo o paciente permanecer assintomático durante 6 meses antes do transplante. Para os com doença de carótida mais leve, uma consulta neurológica e tratamento clínico ótimo podem ser suficientes.

Quadro 53.2 Avaliação do candidato a transplante renal**Avaliação laboratorial**

Sorologia: HIV, hepatites B e C, CMV, EBV, HSV e RPR
 Provas de função hepática, cálcio, fosfato, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial
 Exame de urina, cultura de urina
 PSA em homens com mais 50 anos¹

Outras avaliações

ECG
 Radiografia de tórax
 Colonoscopia em paciente com mais de 50 anos
 US do abdome em diabéticos para pesquisa de cálculos biliares
 US dos rins nativos para a pesquisa de doença cística adquirida ou massas
 Esfregaço de Papanicolaou (para mulheres)
 Mamografia para as mulheres com mais de 40 anos
 Avaliação cardíaca (ver o texto)
 Avaliação urológica se houver história de disfunção vesical/miccional, infecções recorrentes do trato urinário (ver o texto)

Exames imunológicos

Grupo sanguíneo e tipagem HLA
 Anticorpos HLA
 Prova cruzada

CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HSV, herpesvírus simples; RPR (uma variação do VDRL), reagina plasmática rápida; PSA, antígeno prostático específico; ECG, eletrocardiograma.

¹Os pacientes de alto risco devem ser submetidos à triagem em idade mais precoce (afro-americanos e os que têm dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de próstata).

Um número significativo de receptores de transplante renal apresenta doença vascular periférica, associada a maior taxa de morbidade e mortalidade. Exames de imagem vascular com ultrassonografia (US) com Doppler ou TC do abdome/pelve sem contraste são indicados para os pacientes com história de claudicação e/ou sinais de diminuição dos pulsos arteriais periféricos (particularmente em diabéticos) no exame físico. Deve-se considerar uma angiografia quando os exames não invasivos sugerem doença de grandes vasos. A doença aortoiliaca significativa exige uma avaliação pela equipe cirúrgica de transplante, podendo impedir a realização de transplante.

B. NEOPLASIA MALIGNA — Os receptores de transplante correm maior risco de desenvolver neoplasias malignas *de novo* e recorrentes devido ao uso de imunossuppressores. Como a incidência de neoplasia maligna aumenta de acordo com a intensidade e duração da imunossupressão, história de terapia imunossupressora para os rins nativos representa um risco adicional de neoplasia pós-transplante. Para os pacientes com história de neoplasia maligna, aconselha-se consulta com um oncologista. O Quadro 53.3 fornece as diretrizes gerais sobre os períodos de espera mínimos sem tumores a serem observados antes do transplante para neoplasias malignas comuns.

Quadro 53.3 Neoplasia maligna e transplante renal¹**A maioria dos tumores: tempo de espera superior a 2 anos****Nenhum tempo de espera quando o tumor está curado por ocasião do transplante**

Carcinoma de células renais descoberto incidentalmente
 Carcinoma *in situ*
 Carcinoma de bexiga não invasivo
 Câncer de pele basocelular
 Carcinoma de células escamosas^{2, 3}

Tempo de espera superior a 2 anos³

Melanoma
 Tumor de Wilms
 Carcinoma de células renais
 Carcinoma de mama
 Linfoma
 Carcinoma colorretal
 Carcinoma cervical invasivo e carcinoma uterino

¹Certos cânceres podem sofrer recidiva apesar de um período sem tumor.

²Vigilância.

³Avaliação oncológica ou consulta ao registro international Transplant Tumor em www.ipittr.uc.edu podem ser valiosas.

C. INFECÇÕES — Todos os pacientes devem ser avaliados à procura de infecções latentes ou ativas comuns e investigados sobre qualquer história de exposição infecciosa. As infecções ativas, como úlceras de pé diabéticas e osteomielite, precisam ser curadas antes da realização de um transplante. História pregressa de tuberculose ou exposição à tuberculose não tratada exige profilaxia apropriada após o transplante. Os pacientes com história estabelecida de coccidioidomicose sistêmica ou histoplasmosse, ou aqueles de uma área endêmica devem submeter-se a testes sorológicos apropriados. Além disso, esses pacientes devem receber informações sobre uma possível reativação da doença com a terapia imunossupressora e terapia profilática indefinida com azólicos pós-transplante.

Deve-se obter também história de imunização para assegurar a vacinação adequada às infecções comuns antes do transplante (p. ex., hepatite B, pneumocócica e outras vacinas-padrões apropriadas à idade). Uma atualização das vacinas é obrigatória para os que foram submetidos à esplenectomia cirúrgica. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) era considerada contraindicação ao transplante devido aos registros iniciais de complicações infecciosas graves e morte após a infecção pelo HIV transmitida de um órgão transplantado ou transplante inadvertido de pacientes infectados pelo HIV. Entretanto, com o advento dos esquemas efetivos de terapia antirretroviral intensamente ativa (TARIA), houve uma mudança na atitude relacionada com o transplante em pacientes HIV-positivos. Na atualidade, diversos centros de transplante consideram a realização de transplante em pacientes estáveis com HIV, definidos como os que apresentam carga viral de HIV indetectável, contagem dos linfócitos CD4 superior a 300/mm³ e ausência de infecções oportunistas

no ano anterior. As recomendações específicas podem variar de um centro para outro, recomendando-se uma consulta formal com um especialista em doenças infecciosas.

D. AVALIAÇÃO DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS — Ainda não houve consenso quanto à necessidade de triagem de todos os candidatos assintomáticos a transplante renal para colelitíase. Entretanto, a triagem é necessária em diabéticos e pacientes com história de colecistite. Recomenda-se a colecistectomia pré-transplante para esses pacientes se houver evidências de colelitíase devido ao maior risco de colecistite potencialmente fatal após o transplante.

E. AVALIAÇÃO UROLÓGICA — Todos os candidatos a transplante renal submetidos à diálise devem realizar exames de imagem, como US, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) dos rins, para avaliação de doença renal cística adquirida e carcinoma de células renais associado, caso nenhum exame de imagem tenha sido realizado nos 3 anos precedentes. Em todos os pacientes com significativo volume de urina residual, é necessário realizar um exame de urina e culturas de urina. Os candidatos a transplante de rim com história de infecções recorrentes do trato urinário, sintomas miccionais ou DRT secundária a anormalidades congênitas ou geniturinárias devem se submeter a CUGM. A hematúria ou piúria estéril persistentes podem justificar uma avaliação endoscópica e/ou urografia retrógrada. Os estudos urodinâmicos podem ser úteis em pacientes com história de disfunção do trato urinário inferior e/ou incontinência urinária. Os pacientes com disfunção vesical secundária à bexiga neurogênica ou a infecções crônicas frequentemente podem ser tratados sem derivação urinária. Em pacientes continentais com disfunção do trato urinário inferior, o autocateterismo intermitente constitui uma alternativa segura e eficaz para o desvio urinário. Entretanto, é necessário proceder a uma avaliação urológica formal e orientação ao paciente durante o processo de avaliação inicial para transplante renal. A cistoplastia de aumento da bexiga ou a derivação urinária são procedimentos que podem ser necessários em pacientes nos quais a realização de reimplantação simples em bexiga disfuncional não constitui uma opção. Os homens candidatos a transplante de rim com volume de urina suficiente e sintomas de obstrução do trato de saída devido à hipertrofia prostática benigna devem se submeter à prostatectomia antes do transplante, e, nos pacientes com anúria, o procedimento pode ser adiado até depois do transplante renal bem-sucedido.

F. CONSIDERAÇÕES UROLÓGICAS ESPECIAIS: NEFRECTOMIA DE RIM NATIVO ANTES DO TRANSPLANTE — A nefrectomia pré-transplante não é rotineiramente recomendada para a maioria dos pacientes com doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Entretanto, pode ser necessária a realização de nefrectomia uni ou bilateral pré-transplante em pacientes com aumento maciço dos rins, infecção recorrente, sangramento e/ou dor refratária. O Quadro 53.4 fornece uma lista das indicações especiais para a nefrectomia de rins nativos pré-transplante. Em geral, recomenda-se um prazo mínimo de 6 meses depois da nefrectomia para a realização do transplante. Para os candidatos a transplante que se submetem a transplante preemptivo de doador vivo, a nefrectomia de rim nativo e o transplante podem ser realizados simultaneamente.

Quadro 53.4 Indicações para nefrectomia de rim nativo pré-transplante

Indicações absolutas

Infecção crônica do parênquima renal
Cálculos infectados recorrentes
Refluxo ou megaureter obstrutivo complicado por infecção ou formação de cálculos
Doença renal policística¹
Proteinúria maciça

Indicações relativas

Hipertensão refratária²
Doença cística renal adquirida³

¹Indicada pelo aumento maciço dos rins, infecção ou sangramento recorrentes e dor refratária.

²Deve ser individualizada.

³Quando houver suspeita de adenocarcinoma.

4. Avaliação dos fatores de risco relacionados com as características do paciente

A. IDADE AVANÇADA — Não existe limite de idade arbitrário para a realização de transplante. O banco de dados do United Network for Organ Sharing organ procurement and transplant network (UNOS OPTN) revela que o número de transplantes renais realizados em pacientes acima de 65 anos mais do que triplicou nos últimos 10 anos. À semelhança da população mais jovem, foi constatado que o transplante no grupo etário mais avançado de 60 a 74 anos melhora a sobrevida em comparação com os pacientes da mesma idade na lista de espera. A perda do enxerto por rejeição é menor nos receptores idosos em comparação com a dos receptores mais jovens presumivelmente devido à diminuição da responsividade imune na população idosa. Entretanto, é preciso assinalar que os receptores idosos de transplante correm maior risco de ter complicações infecciosas, neoplasias malignas relacionadas com a imunossupressão e morte no período pós-transplante inicial, mais frequentemente em consequência de doença cardiovascular. Por conseguinte, a triagem para doença cardiovascular não manifestada e neoplasia oculta é crucial nos receptores potenciais de idade mais avançada.

B. OBESIDADE — Esta é considerada contraindicação ao transplante por alguns centros, visto que está associada a maior risco de complicações pós-transplante, como função tardia do enxerto, infecção da ferida cirúrgica e morte, particularmente por doença cardiovascular. Embora não haja consenso quanto a um limite superior aceitável para o índice de massa corporal (IMC), recomenda-se uma redução do peso para um IMC de 30 a 35 kg/m² ou menos antes do transplante. Os candidatos com obesidade mórbida podem beneficiar-se de um encaminhamento para cirurgia de *bypass* gástrico ou de banda gástrica. Os dados disponíveis acerca da sobrevida dos pacientes e do enxerto em receptores de transplante obesos *versus* não obesos são variáveis e contraditórios. Por conseguinte, a determinação quanto à possibilidade de um paciente obeso ser candidato a transplante deve ser avaliada

em base individual, e não com base no IMC absoluto. Os candidatos obesos que têm condições comórbidas, como doença arterial coronária diagnosticada e idade avançada, correm risco particularmente alto, podendo ser mais bem tratados com diálise.

B. Avaliação dos doadores

Esta seção focaliza principalmente a avaliação de candidatos a doador vivo.

1. Avaliação do doador vivo — No decorrer desta última década, o número de doadores vivos aumentou uniformemente, e o de rins de doadores falecidos permaneceu relativamente inalterado. O aumento na taxa de doadores vivos deve-se, em parte, aos excelentes resultados de sobrevida dos pacientes e enxertos obtidos com transplante de doadores vivos, com o advento da nefrectomia laparoscópica no doador bem como a melhor conscientização e educação dos pacientes e do público. O transplante de órgãos de doadores vivos oferece uma vantagem de sobrevida em relação ao transplante de órgãos de doadores falecidos, permitindo ao receptor prospectivo submeter-se a transplante preemptivo ou eletivo no momento em que se encontra em ótimo estado de saúde clínica. A seguir, são descritas diretrizes gerais para a avaliação de um doador potencial candidato.

A. AVALIAÇÃO GERAL — À semelhança do processo de avaliação do receptor potencial, a avaliação de doadores vivos exige anamnese completa, exame físico e avaliação psicossocial. Recomenda-se uma avaliação psiquiátrica formal realizada pelo centro de transplante para a pesquisa de qualquer problema psiquiátrico significativo e a possibilidade de coerção. A presença de uma destas situações afasta a realização de doação. A avaliação preliminar de um doador vivo potencial inclui a determinação da compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, tipagem HLA e prova cruzada contra o receptor potencial. Nos casos em que se dispõe de mais de um doador, a seleção do melhor doador irá depender do grau de compatibilidade HLA e da idade do doador. Além disso, os doadores biologicamente aparentados são, em geral, preferidos aos sem grau de parentesco. O Quadro 53.5 fornece uma avaliação de rotina sugerida e exames opcionais.

B. AVALIAÇÃO CLÍNICA DO DOADOR POTENCIAL — Existem significativas variações entre os centros de transplante no que concerne à avaliação clínica dos doadores vivos, porém as metas universais consistem em assegurar que o doador potencial (1) seja saudável o suficiente para se submeter à cirurgia, (2) tenha uma função renal normal com futuro risco mínimo de doença renal e (3) não represente risco para o receptor em termos de infecção ou transmissão de neoplasia maligna. As contraindicações absolutas e relativas à doação de rim vivo estão listadas no Quadro 53.6.

A determinação da depuração da creatinina, com base em coleta de urina de 24 h, é geralmente adequada, embora alguns centros prefiram a depuração do iotalamato ou ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) para uma estimativa mais acurada da taxa de filtração glomerular (TFG). A maioria dos centros exige uma TFG mínima de 80 mL/min/1,73 m², tendo em vista que a nefrectomia unilateral reduz a função renal global em cerca de 20% no acompanhamento a longo prazo. Os exames de imagem dos rins são obrigatórios para avaliar as características anatômicas dos rins, delinear

Quadro 53.5 Avaliação dos doadores vivos**Exames laboratoriais**

Grupo sanguíneo, tipagem HLA e prova cruzada

Exame de urina e cultura

Coleta de urina de 24 h para proteína e depuração da creatinina ou determinação da TFG por exame de medicina nuclear

Hemograma completo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, painel metabólico básico, consistindo em provas de função hepática, albumina, cálcio e fósforo

Sorologia viral: HIV, hepatites B e C, EBV, CMV, HSV e RPR

Homens: nível de PSA se tiverem mais de 50 anos

Outros exames

Eletrocardiograma

Radiografia de tórax

Esfregaço de Papanicolaou (para as mulheres)

Mamografia para as mulheres de mais de 40 anos

Exame de imagem renal: TC espiral, angiotomografia ou angiorressonância magnética*

Outros exames conforme a idade/histórico/achados laboratoriais anormais/triagem da história familiar

Colonoscopia

Triagem cardíaca: ecocardiograma e prova de esforço de medicina nuclear

Monitoração da pressão arterial ambulatorial de 24 h

Biopsia renal

Cistoscopia

Teste cutâneo de PPD

Triagem para hipercoagulabilidade

Teste de tolerância à glicose com história familiar de diabetes melito ou fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes

TFG, taxa de filtração glomerular; EBV, vírus Epstein-Barr; CMV, citomegalovírus; HSV, herpesvírus simples; RPR, reagina plasmática rápida; PSA, antígeno prostático específico; PPD, derivado proteico purificado.

*N.T.: Deve ser evitado o uso de gadolínio na insuficiência renal.

os vasos renais para a seleção de um rim para doação, determinar a técnica de nefrectomia mais apropriada e excluir doadores potenciais com massas incidentais ou displasia fibromuscular.

A avaliação clínica deve investigar especificamente a possibilidade de doença renal hereditária, diabetes e hipertensão. A doença renal hereditária encontrada com mais frequência é a DRPAD. Para os doadores potenciais com mais de 30 anos, é seguro realizar uma nefrectomia para doação se a US ou TC não revelarem cistos. Para os doadores potenciais entre 20 e 30 anos, os estudos genéticos, como análise de ligação ou determinação direta da sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA), podem excluir com segurança a DRPAD. Entretanto, esses exames não estão rotineiramente disponíveis. Os doadores potenciais com história familiar de síndrome de Alport devem ser submetidos à triagem para hematuria e hipertensão, devendo realizar uma audiometria e exames oftalmológicos. A síndrome de Alport é transmitida predominantemente como caráter ligado ao X e,

Quadro 53.6 Contraindicações à doação de rins de doadores vivos¹**Contraindicações absolutas**

Evidências de doença renal (TFG < 80 mL/min, microalbuminúria ou proteinúria franca)

Anormalidades renais ou urológicas significativas

Doença infecciosa transmissível (infecção pelo HIV bem como hepatites B e C)

Neoplasia maligna ativa

Doença crônica que faz com que o paciente corra significativo risco de se submeter à cirurgia

Doença psiquiátrica malcontrolada ou uso de substância ativa

Déficit cognitivo

Gravidez

Hipertensão (cl clinicamente significativa)

Diabetes melito

Nefrolitíase recorrente ou cálculos bilaterais

História de distúrbios trombóticos com fatores de risco para eventos futuros ou estados de hipercoagulabilidade hereditários²

Contraindicações relativas

Idade inferior a 18 ou superior a 65 anos

Hipertensão limítrofe ou discreta

Anormalidades urinárias limítrofes na ausência de comprometimento da função renal

Episódio anterior isolado de nefrolitíase sem evidências de risco secundário

Obesidade

Doador jovem com fatores de risco para o futuro desenvolvimento de diabetes melito

Testemunhas de Jeová

¹Os critérios podem diferir entre os vários centros de transplante.

TFG, taxa de filtração glomerular.

²Por exemplo, presença de anticorpo anticoagulante lúpico ou anticardiolipina, fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina (FII-20210).

com menos frequência, caráter autossômico recessivo ou autossômico dominante. A ausência de hematuria em homem de 20 anos ou mais exclui praticamente a existência do defeito genético. As irmãs adultas com exame de urina normal têm baixo risco de serem portadoras, podendo ser, com segurança, doadoras. Entretanto, os parentes do sexo feminino com hematuria persistente tendem mais a ser portadores da mutação, motivo pelo qual não se aconselha a doação. Embora o teste genético seja possível, não é facilmente disponível, não sendo geralmente realizado.

Em todos os doadores potenciais, deve-se determinar o nível plasmático de glicose em jejum para detectar o diabetes melito ou comprometimento da tolerância à glicose não diagnosticado. O diabetes melito constitui contraindicação para os doadores vivos. Todos os indivíduos com alteração da glicose em jejum e os com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 devem realizar um teste de tolerância à glicose oral (TTGO) de 2 h. Este último grupo de indivíduos inclui os

parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes melito tipo 2, obesidade, diabetes melito gestacional e dislipidemia. Se o TTGO for normal (<140 mg/dL) e não houver outro fator de risco, será razoável prosseguir com o processo de doação. Os indivíduos com o comprometimento da tolerância à glicose correm risco de desenvolverem diabetes melito, devendo-se enfatizar a necessidade de promover mudanças nos fatores de risco, como exercício físico e redução do peso ou evitar ganho excessivo de peso. Os doadores potenciais com o comprometimento da tolerância à glicose devem ser avaliados de maneira individual. Os com comprometimento leve ou limítrofe da tolerância à glicose e fatores de risco adicionais, bem como aqueles cujos níveis de glicemia se encontram na faixa alta provavelmente não devem ser doadores, visto que, quanto mais elevado o nível de glicemia na faixa de comprometimento da tolerância à glicose (140 a 199 mg/dL) ou comprometimento da glicose em jejum (100 a 125 mg/dL), maior a tendência à deterioração da tolerância.

C. RISCOS DA DOAÇÃO — A nefrectomia no doador é realizada através de nefrectomia aberta ou nefrectomia laparoscópica, que está se tornando cada vez mais popular. A taxa de mortalidade aguda relacionada com a nefrectomia a céu aberto é estimada em 0,03 a 0,04%. A incidência de complicações pós-operatórias, como infecção da ferida, pneumonia, íleo paralítico, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, é de cerca de 3%. A incidência de dor testicular, parestesia de L1 e necessidade de reoperação ou conversão da nefrectomia laparoscópica em céu aberto no doador varia de 0 a 3%, podendo variar entre diferentes centros. A incidência de complicações é ligeiramente maior na nefrectomia laparoscópica do que na convencional. Entretanto, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e a crescente experiência dos cirurgiões que realizam esses procedimentos, foram relatadas taxas de complicações pós-operatórias comparáveis entre as duas abordagens cirúrgicas. As vantagens potenciais da nefrectomia laparoscópica *versus* a céu aberto consiste em menos dor e tempo de recuperação mais curto para o doador.

O futuro risco de desenvolvimento de doença renal crônica e evolução para a DRT no rim remanescente sempre foi objeto de grande preocupação para os doadores prospectivos. No acompanhamento a longo prazo, a nefrectomia unilateral reduz a função renal em aproximadamente 20%. À semelhança da população de não doadores, ocorre uma perda adicional da TFG de 5 mL/min por década depois da doação. Apesar da falta de dados disponíveis acerca dos efeitos da nefrectomia sobre a evolução e as complicações da DRT, o banco de dados da UNOS revelou que, dos 48.000 doadores vivos de rim, cujas doações foram feitas entre 1987 e 2001, 20 (ou 0,04%) estavam na lista de espera para transplante como receptores. Além disso, deve-se assinalar que o risco basal de desenvolvimento de DRT durante a vida na população geral é de cerca de 2 a 3% nos indivíduos brancos e de cerca de 7% nos afro-americanos. Depois da doação, convém proceder a uma avaliação clínica anual da função renal, proteinúria, nível de glicemia em jejum e medições da pressão arterial.

2. Avaliação dos doadores cadavéricos — O número de pacientes na lista de espera para transplante vem aumentando constantemente, mas os rins de doadores falecidos têm permanecido bem abaixo da crescente necessidade, levando a tempos de espera cada vez mais longos e aumento das mortes de pacientes nas

listas de espera. Uma das abordagens para aumentar a oferta de órgãos de doadores falecidos tem sido expandir os critérios anteriormente definidos para rins de doadores aceitáveis, tais como idade avançada do doador (> 60 anos), comorbidades apresentadas pelo doador, como hipertensão ou diabetes, níveis históricos de creatinina elevados, doadores pediátricos (< 5 anos), doadores após morte cardíaca e rins de doadores com tempo de preservação a frio prolongado. O transplante duplo de rim de doador não aceitável sobre os demais aspectos também tem sido realizado em alguns centros. Mais recentemente, a UNOS apresentou uma nova política de doadores com critérios expandidos (DCE), definindo os doadores que preenchem esses critérios. Tais rins são definidos por características dos doadores associadas a maior risco de 70% de não funcionamento do enxerto renal em comparação com um grupo de referência de doadores normotensos de 10 a 39 anos, cuja causa de morte não incluiu acidente vascular encefálico (AVE) e cujos níveis séricos terminais de creatinina foram inferiores a 1,5 mg/dL. Os fatores dos doadores associados a este aumento na taxa relativa de não funcionamento do enxerto consistem em doadores com 60 anos ou mais ou 50 a 59 anos apresentando pelo menos um fator comórbido. Os fatores comórbidos podem consistir em AVE como causa de morte, hipertensão e/ou níveis séricos terminais de creatinina superiores a 1,5 mg/dL (Quadro 53.7). A despeito dos resultados inferiores em comparação com os obtidos de rins de doadores com critérios-padrões, o transplante de rim de DCE oferece uma vantagem de sobrevivência em relação à continuação da diálise em pacientes na lista de espera. Quando comparados com o grupo etário mais jovem, os receptores idosos (> 65 anos) tiveram um significativo aumento proporcional da longevidade, e, em comparação com pacientes portadores de nefropatia não diabética, um maior número de pacientes com DRT em consequência de nefropatia diabética morreu enquanto estava na lista de espera para transplante renal (4,3% *versus* 10,8%, respectivamente; $p < 0,001$). O reconhecimento sobre os benefícios e riscos potenciais do transplante de rim de DCE em comparação com os da diálise de manutenção levou muitos centros a liberalizar os critérios para a aceitação de rins de doadores falecidos.

A Quadro 53.8 fornece uma lista das contraindicações absolutas e relativas à doação de rins de doadores falecidos. Entretanto, é preciso ressaltar que os critérios de aceitação para rins de doadores falecidos podem ser específicos da instituição.

Davis CL: Evaluation of the living kidney donor: current perspectives. *Am J Kidney Dis* 2004;43:508.

Jordan SC *et al.*: Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3256.

Kendrick E *et al.*: Medical and surgical aspects of kidney donation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, ed 4. Danovitch GM (editor). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Siddiqi N *et al.*: Evaluation and preparation of renal transplant candidates. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, ed 4. Danovitch GM (editor). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Steiner RW, Danovitch GM: The medical evaluation and risk estimation of end-stage renal disease for living kidney donors. In: *Educating, Evaluating, and Selecting Living Kidney Donors*, ed 1. Steiner RW (editor). Kluwer Academic Publishers, 2004.

Quadro 53.7 Definição de doador com critérios expandidos pela UNOS

Condição do doador	Categorias etárias do doador	
	50 a 59 anos	≥ 60 anos
AVC + HTN + creatinina > 1,5 mg/dℓ	X	X
AVC + HTN	X	X
AVC + creatinina > 1,5 mg/dℓ	X	X
HTN + creatinina > 1,5 mg/dℓ	X	X
AVC		X
HTN		X
Creatinina > 1,5 mg/dℓ		X
Nenhuma das anteriores		X

UNOS, United Network for Organ Sharing; X, doador com critérios expandidos; AVE, acidente vascular encefálico como causa de morte; HTN, história de hipertensão a qualquer momento.

► Complicações

As complicações após o transplante renal variam com o passar do tempo, podendo ser arbitrariamente classificadas em complicações de ocorrência precoce (nos primeiros 1 a 6 meses) ou tardia (depois de 6 meses). Iremos nos concentrar mais nas complicações precoces, promover uma abordagem básica para avaliar a disfunção do enxerto renal no período pós-operatório imediato e inicial, bem como discutir as complicações urológicas e infecciosas comumente encontradas nos primeiros 1 a 6 meses após o transplante renal.

Quadro 53.8 Contraindicações à doação de rins de doadores falecidos

Transmissão de doença infecciosa

Sepse bacteriana não tratada

Hepatite aguda

Infecção pelo HIV

Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo

Comportamento de alto risco (p. ex., uso abusivo recente de drogas intravenosas)

Neoplasia maligna metastática potencial

História de doença renal crônica¹

Idade superior a 70 anos

Depuração estimada da creatinina de menos de 60 mL/min²

Proteinúria significativa

Hipertensão grave

Tempo de isquemia quente prolongado (> 30 a 45 min)

Tempo de isquemia fria prolongada

Insuficiência renal aguda oligúrica

¹A idade não é considerada contraindicação absoluta por alguns centros.

²Alguns centros consideram o transplante renal duplo.

A. Complicações do aloenxerto renal

1. Função tardia do enxerto e não funcionamento primário

— O termo retardo de função tardia do enxerto (RFE) tem sido utilizado para descrever o funcionamento marginal de enxertos que só recuperam a sua função depois de vários dias a semanas. Em contrapartida, o termo não funcionamento primário é mais bem-aplicado a rins que nunca funcionam, quando, então, a nefrectomia do aloenxerto é habitualmente indicada.

A incidência de RFE pode variar de 10 a 50% em alguns centros e, com frequência, pode ser antecipada com base nos fatores tanto do receptor quanto do doador (Quadro 53.9). A não ser que esses pacientes tenham um débito urinário residual adequado dos rins nativos, a maioria irá necessitar de diálise temporária para auxiliar no controle de volume, hiperpotassemia e/ou uremia. O diagnóstico diferencial da RFE é apresentado na Quadro 53.10. A abordagem sistemática para a avaliação da RFE pode ser classificada em pré-renal (ou tipo pré-glomerular), intrínseca e pós-renal. Embora a sua ocorrência não seja comum no período pós-operatório inicial, as causas vasculares da RFE precisam ser excluídas.

A. CAUSAS PRÉ-RENAIS DA FUNÇÃO TARDIA DO ENXERTO —

A depleção do volume intravascular e uso de agentes nefrotóxicos constituem as causas mais comuns da disfunção pré-renal. A depressão grave do volume intravascular é habitualmente sugerida por cuidadosa revisão da história pré-operatória e relato intraoperatório do paciente. O conhecimento do peso seco na diálise e peso pré-operatório do paciente pode ser de inestimável valor na avaliação do estado do volume no período pós-operatório imediato. Foi constatado que ambos os inibidores da calcineurina (ICN) — a ciclosporina e, em menor grau, o sacrolimo — provocam uma vasoconstrição arteriolar aferente reversível relacionada com a dose e um “tipo pré-glomerular” de disfunção do enxerto, que se manifestam, clinicamente, por uma recuperação tardia da função do aloenxerto. A injeção direta intraoperatória de um bloqueador dos canais de cálcio, o verapamil, na artéria renal pode reduzir o espasmo capilar e melhorar o

Quadro 53.9 Fatores de risco para a função tardia do enxerto devido à necrose tubular aguda no transplante renal de doadores falecidos

Fatores do doador	Fatores do receptor
Fatores pré-mórbidos	Fatores pré-mórbidos
Idade (<10 ou > 50 anos)	Afro-americanos (em comparação com os brancos)
Hipertensão do doador Doença macro ou microvascular do doador Causa de morte (vascular encefálico <i>versus</i> traumática)	Doença vascular periférica Pré-sensibilização (ARP > 50) Retransplante de aloenxerto
Características pré-operatórias do doador	Fatores peri e pós-operatórios
Estresse da morte cerebral Hipotensão e choque Uso prolongado de vasopressores NTA antes da captação Doador sem batimentos cardíacos Agentes nefrotóxicos	Contração de volume do receptor Uso precoce de inibidores da calcineurina em altas doses ± uso precoce de OKT3
Cirurgia para obtenção de órgão	
Hipotensão antes do clampeamento cruzado da aorta Tração na rede vascular renal Soluções de perfusão para armazenamento fria	
Preservação dos rins	
Tempo de isquemia quente prolongado (± contraindicação à doação) Tempo de isquemia fria prolongado Armazenamento a frio <i>versus</i> perfusão com máquina	
Fatores intraoperatórios	
Instabilidade hemodinâmica intraoperatória Tempo de reaquecimento prolongado (tempo anastomótico)	

PRA, reatividade a painel; NTA, necrose tubular aguda. Adaptado, com autorização, de Pham PT *et al.*: Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: *Chronic Kidney Diseases: Dialysis and Transplantation*, 2nd ed., Sayegh MH *et al.* (editores). W. B. Saunders, 2005.

fluxo sanguíneo renal. A maioria dos centros tem defendido o uso de bloqueador dos canais de cálcio não diidropiridina (diltiazém) para neutralizar o efeito vasoconstritor e permitir uma redução na dose dos inibidores da calcineurina. A sua utilização possibilita uma redução da dose de ciclosporina em até 40%. Outros fármacos comumente utilizados que podem precipitar potencialmente uma disfunção aguda do aloenxerto do “tipo

Quadro 53.10 Diagnóstico diferencial da função tardia do enxerto

Pré-renal (ou tipo pré-glomerular)

Contração do volume
Agentes nefrotóxicos (ver o texto)

Complicações vasculares

Trombose arterial ou venosa
Estenose da artéria renal

Renal intrínseca

Necrose tubular aguda
Rejeição aguda acelerada ou aguda
Microangiopatia trombótica
Recidiva de doença glomerular primária (particularmente GESF)

Pós-renal

Obstrução de cateter
Coleção de líquido perinéfrico (linfocele, extravasamento de urina e hematoma)
Obstrução ureteral
Intrínseca (coágulos sanguíneos, reimplantação defeituosa e descamação ureteral)
Extrínseca (dobramento ureteral)
Bexiga neurogênica
Hipertrofia prostática benigna

GESF, glomerulosclerose segmentar focal. Adaptado, com autorização, de Pham PT *et al.*: Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: *Chronic Kidney Diseases: Dialysis and Transplantation*, 2nd ed., Sayegh MH *et al.* (editores). W. B. Saunders, 2005.

pré-glomerular” consistem nos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), anfotericina B, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e meios de contraste.

B. CAUSAS RENAI INTRÍNSECAS DO RETARDO DO ENXERTO —

As causas renais intrínsecas da RFE são necrose tubular aguda, rejeição aguda, microangiopatia trombótica e recidiva de doenças glomerulares que acometem os rins nativos.

(1) Necrose tubular aguda (NTA) — A NTA pós-transplante constitui a causa mais comum da RFE. Os dois termos são frequentemente utilizados de modo intercambiável, embora nem todos os casos de RFE sejam causados pela NTA. A incidência de NTA varia amplamente entre diversos centros, tendo sido relatado que ocorre em 20 a 25% dos pacientes (faixa de 6 a 50%). A diferença na incidência relatada pode ser decorrente, em parte, do uso mais liberal de órgãos de doadores marginais por alguns centros, mas não por outros, e/ou à diferença nos critérios empregados para definir a RFE. A não ser que se realize uma biopsia do aloenxerto, a NTA pós-transplante deve ser um diagnóstico de exclusão. Na ausência de rejeição hiperaguda ou aguda sobreposta, ocorre a resolução da NTA em vários dias e, em certas ocasiões, em até várias semanas (4 a 6 semanas), particularmente

em receptores de rins de doadores idosos. A recuperação da NTA é habitualmente anunciada por um aumento constante do débito urinário associado à diminuição na elevação interdialítica do nível sérico de creatinina e, por fim, na independência da diálise. A RFE prolongada deve sugerir a necessidade de biopsia do enxerto diagnóstica para excluir rejeição aguda oculta ou outras causas intrínsecas da disfunção do enxerto. A administração de sirolimo em receptores de transplante renal *de novo* pode prolongar a duração da RFE sem afetar adversamente a sobrevida do enxerto de 1 ano.

(2) Rejeição aguda — A rejeição hiperaguda ou a aguda acelerada devido à pré-sensibilização podem ocorrer imediatamente depois do transplante ou em vários dias, mas a rejeição aguda clássica mediada por células é observada na primeira semana pós-transplante. Evidências cumulativas sugerem que existe um efeito interativo entre a NTA e a rejeição aguda. A lesão de isquemia-reperusão provoca a suprarregulação de múltiplas citocinas e fatores de crescimento no aloenxerto, como a interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), interferona alfa (IFN- α) e fator transformador de crescimento (TGF)- β . Já a resposta das citocinas pró-inflamatórias pode desencadear uma rejeição aguda do enxerto através da suprarregulação de várias moléculas coestimuladoras e de adesão, bem como por meio de aumento na expressão dos antígenos MHC das classes I e II. Por conseguinte, é prudente realizar uma biopsia do enxerto diagnóstica em caso de NTA prolongada.

(3) Microangiopatia trombótica (MAT) — Constitui complicação bem-reconhecida que surge após transplante de enxerto renal, podendo ocorrer em apenas 4 dias no período pós-operatório até 6 anos após o transplante. Na maioria dos casos, acredita-se que os inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) desempenhem um papel no desenvolvimento desse distúrbio.

A MAT pós-transplante pode ser clinicamente evidente pelos achados laboratoriais típicos de coagulação intravascular (como trombocitopenia, níveis elevados de desidrogenase láctica e presença de esquizócitos no sangue periférico) ou ser oculta, com achados laboratoriais inconsistentes. Nos receptores de aloenxerto renal, a disfunção renal constitui a manifestação mais comum. A trombocitopenia e hemólise microangiopática são frequentemente leves ou mesmo ausentes. Com efeito, o diagnóstico de MAT pós-transplante é frequentemente estabelecido com base em biopsias do enxerto realizadas para determinar a causa da RFE ou excluir rejeição aguda. Embora nenhum estudo clínico controlado tenha sido conduzido para comparar as diferentes modalidades de tratamento para essa complicação, a redução da dose ou interrupção do agente agressor parecem ser fundamentais no tratamento. A plasmaférese auxiliar com reposição de plasma fresco congelado (PFC) pode oferecer uma vantagem de sobrevida. Nos receptores de transplante com MAT associada à ciclosporina, foi relatado o uso bem-sucedido de imunossupressão com tacrolimo. Entretanto, foi descrita a recidiva da MAT em receptores de transplante renal tratados de modo sequencial com ciclosporina e tacrolimo, precisando os médicos permanecerem atentos quanto aos sinais e sintomas de recidiva da MAT em pacientes tratados com ciclosporina que

passam a receber tacrolimo ou vice-versa. Houve relatos informais sobre o uso bem-sucedido do sirolimo e/ou micofenolato de mofetila (MMF) em receptores de transplante com MAT associada a inibidores da calcineurina. Todavia, recentemente foi também relatado que o sirolimo causou MAT em receptores de aloenxerto renal. Embora de modo infrequente, o uso do anticorpo monoclonal muroantionabe-CD3 OKT3 também foi associado à MAT pós-transplante.

Os outros fatores etiológicos potenciais para a MAT associada a transplante são a presença do anticorpo anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina, infecção por citomegalovírus e, com menos frequência, infecção viral sistêmica pelo parvovírus B19 ou vírus *influenza* A. Foi também descrita maior incidência de MAT em um subgrupo de receptores de aloenxerto renal com infecção concomitante pelo vírus da hepatite C e anticorpo anticardiolipina positivo.

(4) Recidiva da doença glomerular dos rins nativos — A incidência de doença renal recorrente após transplante renal e o risco de perda do enxerto por recidiva de doença são apresentados no Quadro 53.11.

C. CAUSAS PÓS-RENAIS DO RETARDO DA FUNÇÃO DO ENXERTO — A RFE pós-renal é geralmente causada por obstrução, podendo ocorrer em qualquer parte desde o sistema coletor intrarrenal até o nível do sistema de drenagem da bexiga por cateter. Este último caso é geralmente devido a coágulos sanguíneos e, com frequência, pode ser resolvido pela irrigação do cateter com soro

Quadro 53.11 Taxas de doença renal recorrente após transplante e risco de perda do enxerto por recidiva de doença¹

	Taxas de recidiva (%)	Perda do enxerto por recidiva da doença (%) ²
GESF	30 a 50	50
Nefropatia pela IgA	30 a 60	10 a 30
GNMP I	15 a 50	30 a 35
GNMP II	80 a 100	10 a 20
GN membranosa	3 a 30	30
SHU	10 a 40	10 a 40
Doença antiMBG	10	< 5
LES	3 a 10	< 5

¹Apenas doenças renais selecionadas estão listadas. Para uma lista mais extensa das taxas estimadas de recidiva de glomerulopatias primárias e secundárias, ver Sadlier D, O'Meara YM. Recurrent and De Novo renal disease in kidney transplantation. In: *Chronic Kidney Disease: Dialysis and Transplantation*, 2nd ed. Sayegh MH, Pereira BJG, Blake P (eds.). WB Saunders, 2005.

²As taxas relatadas variam amplamente entre os estudos da rapamicina. GESF, glomerulosclerose segmentar focal; GNMP, glomerulonefrite membranoproliferativa; GN, glomerulonefropatia; SHU, síndrome hemolítico-urêmica; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

fisiológico. As prescrições de enfermagem devem incluir rotineiramente a irrigação do cateter de Foley, quando necessário, devido a coágulos ou ausência de fluxo urinário. Em pacientes com hematúria macroscópica persistente, a irrigação contínua da bexiga pode ser útil. Todavia, devem-se excluir complicações graves potenciais, como sangramento de anastomoses vasculares ou trombose do enxerto. A uropatia obstrutiva devido a coleções de líquido perinéfrico ou compressão extrínseca e a obstrução ureteral são discutidas de modo mais detalhado nas complicações cirúrgicas e urológicas.

D. COMPLICAÇÕES VASCULARES E ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL — A trombose arterial ou a venosa surgem geralmente nos primeiros 2 a 3 dias do pós-operatório, mas podem ocorrer tardiamente, em até 2 meses após o transplante. Na maioria das séries relatadas, a incidência de trombose arterial/venosa varia de 0,5 até 8%, sendo a trombose arterial responsável por 33% dos casos, e a trombose venosa por 66%. A trombose que ocorre precocemente após o transplante é decorrente, com mais frequência, de complicações cirúrgicas, e a trombose de início tardio é geralmente causada por rejeição aguda. Em pacientes com função inicialmente boa do enxerto, a trombose costuma ser anunciada pelo início agudo de oligúria ou anúria associadas à deterioração da função do enxerto. Clinicamente, o paciente pode apresentar edema ou hipersensibilidade do enxerto e/ou hematúria macroscópica. Nos pacientes com débito urinário residual satisfatório dos rins nativos, mas com RFE e ausência de sinais e sintomas francos, o diagnóstico baseia-se na suspeita clínica e exames de imagem. A trombose arterial ou a venosa confirmadas exigem a nefrectomia do aloenxerto. Os fatores predisponentes sugeridos para trombose vascular consistem em comprometimento aterosclerótico dos vasos do doador ou do receptor, lesão da íntima dos vasos do enxerto, rins com múltiplas artérias, idade mais jovem do receptor e/ou doador, história de trombose recorrente, presença de anticorpos antifosfolípido (anticorpo anticardiolipina e/ou anticorpo anticoagulante lúpico) e trombocitose.

Ainda não houve consenso quanto ao tratamento ideal de receptores com perfil de hipercoagulabilidade anormal, como a resistência à proteína C ativada anormal associada a mutação do fator V de Leiden (e, em menor grau, mutação do fator II, protrombina II 20210 A), anticorpo antifosfolípido positivo, deficiência de proteína C ou proteína S, ou deficiência de antitrombina III. Entretanto, a não ser que haja alguma contraindicação, deve-se considerar a anticoagulação profilática peri e/ou pós-operatória, particularmente em pacientes com história pregressa de eventos trombóticos recorrentes. Em nossa instituição, os pacientes com fatores de risco identificáveis são observados no intraoperatório quanto à adequação da hemostasia. Quando satisfatória, esses pacientes recebem uma pequena dose de heparina intravenosa por injeção direta (habitualmente, 1.000 U). No pós-operatório, administra-se uma infusão de heparina, 100 a 300 U/h. O hemograma completo é verificado a cada 6 h nas primeiras 24 h e, em seguida, diariamente. Se não forem observadas complicações hemorrágicas, a varfarina oral deverá ser iniciada depois de 48 h, sendo a heparina mantida até obter um nível de INR terapêutico (INR de 2 a 2,5). A duração da anticoagulação não está bem-definida; todavia, deve-se considerar a anticoagulação permanente em

candidatos de alto risco. Provavelmente, deve-se evitar o transplante de rins pediátricos em bloco em receptores adultos com história de trombose.

E. ESTENOSE DA ARTÉRIA RENAL EM TRANSPLANTE RENAL

— Embora a estenose da artéria renal em transplante renal possa ocorrer precocemente, já na primeira semana, trata-se habitualmente de complicação tardia. No contexto clínico, os pacientes podem apresentar hipertensão de início recente ou acelerada, deterioração aguda da função do enxerto, hipotensão grave associada ao uso de IECA, edema pulmonar recorrente ou edema refratário na ausência de proteinúria maciça e/ou presença de eritrocitose. Esta última, quando associada à hipertensão e comprometimento da função do enxerto, deve levantar a suspeita de estenose da artéria renal (EAR) (tríade de eritrocitose, hipertensão e nível sérico elevado de creatinina). A presença de um sopro sobre o aloenxerto não constitui um achado sensível nem específico para o diagnóstico de doença renovascular do enxerto. Entretanto, uma alteração na intensidade do sopro ou a detecção de novos sopros exigem uma avaliação. Apesar de não invasiva, a cintigrafia com radionuclídeos com e sem captopril não é sensível nem específica o suficiente para detectar EAR em transplante renal (sensibilidade e especificidade de 75 e 67%, respectivamente). A US com Doppler colorido é altamente sensível, mostrando-se apropriada à avaliação não invasiva inicial dos vasos do transplante. Entretanto, convém assinalar que a US com Doppler colorido é limitada pela sua especificidade relativamente baixa. A angiografia com CO₂ evita a administração de meios de contraste nefrotóxicos, porém o seu uso tem certas limitações. Foi relatada a ocorrência de superestimativa do grau de estenose, artefato com gás intestinal e/ou intolerância do paciente associada ao uso da angiografia com CO₂. Embora a angiorressonância magnética com gadolínio tenha sido sugerida como método não nefrotóxico alternativo na identificação da estenose da artéria renal em transplante renal, seu uso deve ser evitado em pacientes com disfunção do enxerto, devido à associação bem descrita entre o gadolínio e o desenvolvimento de dermatopatia fibrosante nefrogênica (DFN) e fibrose sistêmica (FS). Apesar de invasiva, a angiografia renal continua sendo o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de EAR.

2. Rejeição do aloenxerto — Tal rejeição pode ser classificada em hiperaguda, aguda acelerada, aguda e crônica.

A. REJEIÇÃO HIPERAGUDA — Pode ocorrer imediatamente após anastomose vascular, que pode ser reconhecida no intraoperatório pelo cirurgião ou em vários minutos a horas após a revascularização do enxerto. Ao exame macroscópico, o enxerto renal pode parecer flácido ou cianótico e duro, podendo ocorrer a ruptura do enxerto em poucos minutos após a sua revascularização. A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos citotóxicos pré-formados, antiHLA da classe I da imunoglobulina G (IgG), que são produzidos em resposta à exposição anterior a aloantígenos em consequência de múltiplas gestações, transfusões de sangue e/ou transplantes anteriores. Esses anticorpos ligam-se ao endotélio vascular do enxerto e ativam o complemento, resultando em grave lesão vascular, como trombose e obliteração da vascularização do enxerto. A rejeição hiperaguda quase

sempre leva à perda do enxerto, e a sua prevenção com a cuidadosa realização de prova cruzada constitui a base do tratamento clínico; também pode ocorrer em consequência de incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO devido a anticorpos antiABO pré-formados. Com a atual prova cruzada citotóxica pré-transplante e a política de tipagem do sistema ABO, a rejeição hiperaguda quase inexistente.

Recentemente, o “pré-condicionamento pré-transplante” com plasmáfereze e hiperimunoglobulina anticitomegalovírus (CMVig), com ou sem rituximabe (anticorpo monoclonal CD20 humanizado), possibilitou a realização de transplante renal com prova cruzada positiva e/ou incompatibilidade de grupo sanguíneo ABO sem desenvolvimento de rejeição hiperaguda. Entretanto, essa abordagem está sendo realizada apenas em centros de transplante especializados, estando a discussão de tal tópico além do escopo deste capítulo.

B. REJEIÇÃO AGUDA ACELERADA (EM 24 H A 7 DIAS) — A rejeição aguda acelerada, que ocorre depois das primeiras 24 h a 7 dias após o transplante, pode ser mediada por mecanismos tanto humorais quanto celulares. Tal rejeição provavelmente representa resposta amnética tardia à sensibilização anterior. Pode ser observada após transfusões de doadores a receptores de transplante de doadores aparentados vivos, devido a uma resposta das células T condicionadas. Em geral, o tratamento da rejeição aguda acelerada exige tratamento agressivo por meio de terapia com anticorpos (OKT3 ou anticorpo antitimócito), imunoglobulina intravenosa (IGIV) com ou sem plasmáfereze adjuvante. Apesar do tratamento agressivo, a rejeição aguda acelerada resulta comumente em perda precoce do enxerto. A prova cruzada por citometria de fluxo de células T (FCXM) pode ser útil na avaliação pré-transplante de candidatos sensibilizados ou a retransplante, cujos níveis de anticorpos podem ter declinado, mas que podem produzir rápida resposta amnética com reexposição. O transplante com FCXM de células T positivas está associado a maior taxa de episódios precoces de rejeição aguda. Entretanto, não foi relatada rejeição hiperaguda com a prova cruzada citotóxica pré-transplante negativa. Mais recentemente, foram desenvolvidos vários protocolos de dessensibilização para possibilitar um transplante bem-sucedido em receptores sensibilizados.

C. REJEIÇÃO AGUDA — Historicamente, cerca de 30 a 50% dos receptores de enxerto renal sofrem um episódio de rejeição aguda nos primeiros 6 meses após o transplante. Com a introdução do micofenolato de mofetila (MMF) e anticorpos antirreceptores de IL-2 (antiIL-2R) daclizumabe e basiliximabe na prática clínica, são rotineiramente obtidas, no momento, taxas de rejeição aguda de 15 a 30% na maioria dos programas de transplante. Na era da ciclosporina e de outros potentes agentes imunossuppressores em geral, os sintomas constitucionais clássicos da rejeição aguda, como febre, calafrios, mialgias, artralgias, edema e/ou hipersensibilidade do enxerto, estão frequentemente ausentes. Em geral, os pacientes não apresentam oligúria, e a elevação do nível sérico de creatinina pode constituir o único sinal de rejeição aguda. Pode-se verificar a presença variável de pressão arterial elevada ou agravamento da hipertensão. Os exames de imagem não invasivos, como US com Doppler renal ou cintigrafia de fluxo radioisotópica renal, não são sensíveis nem

específicos o suficiente para o diagnóstico de rejeição aguda. Apesar de invasiva, a biopsia do aloenxerto continua sendo o meio mais acurado de diferenciar a rejeição aguda das outras causas de deterioração aguda da função do aloenxerto.

3. Tratamento da rejeição aguda — Como o tratamento da rejeição constitui uma área especializada supervisionada pela equipe de transplante renal, o leitor deve consultar revistas e livros especializados para obter essa informação.

B. Complicações cirúrgicas e urológicas

1. Coleções de líquido perinéfrico — As coleções de líquido perinéfrico sintomáticas no período pós-operatório imediato podem ser decorrentes da linfoceles, hematoma, urinoma ou abscessos. As linfoceles consistem em acúmulos de linfa produzidos pelo extravasamento de vasos linfáticos seccionados; desenvolvem-se em várias semanas após o transplante, sendo, em sua maioria, pequenas e assintomáticas. Em geral, quanto maior a linfocele, maior a probabilidade de produzir sintomas e exigir tratamento, embora as linfoceles muito pequenas, porém estrategicamente localizadas, possam resultar em obstrução ureteral. As linfoceles também podem comprimir a veia ilíaca, resultando em edema da perna ipsilateral ou trombose venosa profunda, ou, em certas ocasiões, podem produzir incontinência urinária devido à compressão da bexiga.

As linfoceles são habitualmente detectadas pela US como achado incidental ou durante a avaliação de disfunção do enxerto. Aparecem como massa arredondada, sonotransparente e septada. Pode haver hidronefrose com linfocele adjacente ou comprimindo o ureter. Em geral, o quadro clínico e a sua aparência na US podem diferenciar uma linfocele dos outros tipos de coleções de líquido perinéficas, como hematoma ou extravasamento de urina. A aspiração por agulha revela líquido claro com concentração de creatinina semelhante à do soro no caso da linfocele, sendo a do extravasamento de urina muito mais elevada.

Não há necessidade de terapia para a linfocele pequena, assintomática e comum. Deverá ser efetuada uma aspiração percutânea se houver suspeita de extravasamento, obstrução ou infecção ureterais. A indicação mais comum para tratamento é a obstrução ureteral. Se a causa da obstrução consistir em compressão simples devido ao efeito expansivo da linfocele, a drenagem percutânea será habitualmente suficiente. Com frequência, ocorre o estreitamento do ureter, podendo a sua reimplantação ser necessária devido ao seu envolvimento na reação inflamatória na parede da linfocele. Não se aconselha a realização de aspirações percutâneas repetidas, uma vez que raramente levam à dissolução da linfocele e, com frequência, resultam em infecção. As linfoceles infectadas ou que causam obstrução podem ser drenadas externamente. Agentes esclerosantes, como iodopovidona, tetraciclina ou cola de fibrina, podem ser instilados na cavidade, com resultados variáveis. As linfoceles podem ser marsupializadas na cavidade peritoneal, onde o líquido é reabsorvido.

Um hematoma com obstrução é mais bem-tratado através de evacuação cirúrgica. O urinoma ou qualquer evidência de extravasamento de urina devem ser tratados sem demora.

Um pequeno extravasamento pode ser controlado de modo expectante com o uso de um cateter de Foley para reduzir a pressão intravesical, podendo essa manobra, em certas ocasiões, também reduzir ou interromper o extravasamento. A disfunção do enxerto persistente, particularmente em paciente sintomático, frequentemente exige exploração e reparo cirúrgicos precoces. As coleções de líquido perinéfricas infectadas devem ser tratadas através de drenagem externa ou cirurgia aberta juntamente com antibióticos sistêmicos.

2. Obstrução ureteral — Ocorre em 2 a 10% dos transplantes renais, manifesta-se habitualmente por comprometimento indolor da função do enxerto devido à falta de inervação do rim transplantado. A hidronefrose pode ser mínima ou ausente no início da obstrução, podendo-se observar, no período pós-transplante inicial, dilatação de baixo grau do sistema coletor secundária ao edema na anastomose ureterovesical, que não indica necessariamente uma obstrução. Uma bexiga cheia também pode causar discreta dilatação dos cálices devido ao refluxo ureteral, devendo-se realizar uma US com a bexiga vazia para confirmar o diagnóstico. A hidronefrose persistente ou crescente nos exames repetidos de US é altamente sugestiva de obstrução. A cintigrafia renal com *washout* de furosemida pode ajudar a confirmar o diagnóstico, mas não fornece detalhes anatômicos claros. Apesar de sua natureza invasiva, a colocação de um tubo de nefrostomia percutânea com nefrograma anterógrado constitui a maneira mais efetiva de visualizar o sistema coletor, podendo ser tanto diagnóstica quanto terapêutica.

Os coágulos sanguíneos, reimplantação tecnicamente defeituosa e descamação ureteral constituem as causas comuns da obstrução aguda precoce após o transplante. A fibrose ureteral em consequência de isquemia ou rejeição pode causar obstrução intrínseca. A parte distal do ureter próximo à junção ureterovesical é particularmente vulnerável à lesão isquêmica devido à sua localização distante da artéria renal, sendo, por isto, seu suprimento sanguíneo comprometido. A fibrose ureteral associada ao vírus do poliovírus BK constitui uma causa recentemente reconhecida da obstrução ureteral no contexto do transplante renal. O dobramento ureteral, a linfocèle, o hematoma ou abscesso pélvicos e a neoplasia maligna representam as causas potenciais da obstrução extrínseca. Os cálculos constituem causas incomuns da obstrução ureteral no transplante renal.

O tratamento definitivo da obstrução ureteral em consequência de estenose ureteral consiste em técnicas endourológicas ou cirurgia aberta. As cicatrizes ureterais intrínsecas podem ser tratadas efetivamente com técnicas endourológicas em uma abordagem anterógrada ou retrógrada. Um cateter de duplo jota é colocado para desviar a obstrução ureteral, podendo ser removido cistoscopicamente depois de 2 a 6 semanas. A colocação rotineira do duplo jota ureteral por ocasião do transplante pode estar associada a menor incidência de obstrução pós-operatória precoce. As estenoses extrínsecas ou estenoses com mais de 2 cm tendem menos a serem acessíveis a técnicas percutâneas, tendo mais probabilidade de exigir tratamento cirúrgico, assim como as estenoses não corrigidas através de incisão endourológica. Os cálculos que causam obstrução podem ser removidos por técnicas endourológicas ou por litotripsia de ondas de choque extracorpóreas.

C. Complicações infecciosas

A despeito do uso rotineiro de terapia profilática contra os patógenos bacterianos, virais e oportunistas comuns no período peri e no pós-operatório, a infecção continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade após o transplante de órgãos. O momento da ocorrência das diferentes infecções em receptores de transplante imunocomprometidos segue um “cronograma”.

No primeiro mês após o transplante, as infecções são mais frequentemente causadas por micro-organismos bacterianos. À semelhança das infecções que ocorrem após qualquer procedimento cirúrgico de grande porte, as fontes de infecção após o transplante de órgãos sólidos consistem em ferida cirúrgica, cateteres de drenagem cirúrgica, cateter de Foley de demora, bacteriemia a partir de cateteres de acesso vascular, pneumonia por aspiração e infecções do trato urinário (ITU). As fontes potenciais de infecções em receptores de transplante renal consistem em coleções de líquido perinéfricas devido a linfocèles, hematomas ou extravasamento de urina da ferida, cateteres urinários de demora e anormalidades anatômicas ou funcionais do trato geniturinário, como estenose ureteral ou refluxo vesicoureteral, e bexiga neurogênica. Embora os patógenos bacterianos possam variar de um centro para outro, as ITU em receptores de transplante renal costumam ser causadas por *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. As medidas preventivas e profiláticas para reduzir as ITU são a remoção precoce do cateter de Foley e profilaxia antibiótica. O uso de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima ou ciprofloxacino reduz efetivamente a frequência de ITU para menos de 10% e praticamente elimina a urosepse, a não ser que haja obstrução do fluxo urinário. Embora as técnicas cirúrgicas assépticas estritas e o uso perioperatório das cefalosporinas de primeira geração reduzam a incidência de infecções da ferida, os fatores de risco não modificáveis são a presença de diabetes melito e obesidade no momento do transplante. Por conseguinte, deve-se incentivar a redução do peso antes do transplante.

Depois do primeiro mês após a realização de transplante, podem ocorrer infecções por vírus imunomoduladores, como citomegalovírus (CMV), herpesvírus simples (HSV), vírus varicela-zoster (VZV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV), devido ao estado global de imunossupressão, infecção exógena ou reativação de doença latente. Os ciclos repetidos de antibioticoterapia e terapia com corticosteroides aumentam o risco de infecções fúngicas, e as infecções por vírus imunomoduladores podem tornar os pacientes mais suscetíveis às infecções oportunistas. Os agentes oportunistas são a *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp. e *Toxoplasma gondii*. A profilaxia com trimetoprima elimina a pneumonia pela *P. jirovecii* (PPC) e diminui a incidência de meningite pela *L. monocytogenes* bem como as infecções pelas *Nocardia* spp. e *T. gondii*. Em 6 meses após o transplante, o risco de infecção em pacientes com função adequada do aloenxerto assemelha-se ao da população geral, sendo os principais agentes infecciosos constituídos pelos vírus respiratórios adquiridos na comunidade. Em geral, esses pacientes são mantidos em um nível relativamente baixo de imunossupressão. Por outro lado, os pacientes que sofrem múltiplos episódios de

Quadro 53.12 Terapia profilática sugerida para os receptores de transplante renal

	Comentários
Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX/TMP)	Seu uso rotineiro diminui ou elimina a incidência de PPC, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia asteroides</i> e <i>Toxoplasma gondii</i> em receptores de transplante renal; o SMX/TMP reduz a incidência de ITU de 30 a 80% para menos de 5 a 10%
Pentamidina intravenosa ou aerossolizada > dapsona ¹ > atovaquona ² mensalmente	Substitui o SMX/TMP para os pacientes com alergia às sulfas
Nistatina, 100.000 U/mL, 4 mL após as refeições e ao deitar	Para profilaxia fúngica
Aciclovir, valganciclovir e ganciclovir	Para a profilaxia do CMV, ver o Quadro 53.12.

PPC, pneumonia pelo *Pneumocystis carinii*; ITU, infecção do trato urinário; CMV, citomegalovírus.

¹Pesquisar a presença de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de iniciar a terapia.

²Por ordem de eficácia.

rejeição, exigindo exposição repetida a imunossupressão maciça, são os candidatos mais prováveis a infecções virais crônicas e superinfecção por micro-organismos oportunistas. Os patógenos oportunistas consistem na *P. jiroveci*, *L. monocytogenes*, *N. asteroides* e *Cryptococcus neoformans*. As micoses geograficamente restritas são a coccidioidomicose, histoplasmoze, blastomicose e paracoccidioidomicose. Nos candidatos de alto risco, recomenda-se a terapia profilática pelo resto da vida. A terapia profilática sugerida para os receptores de transplante renal é apresentada no Quadro 53.12.

1. Citomegalovírus — A infecção pelo CMV ocorre principalmente no primeiro mês pós-transplante e continua sendo uma causa significativa de morbidade nos primeiros 6 meses após o transplante de órgãos; pode ocorrer no contexto de infecção primária em um receptor soronegativo (*doador soropositivo, receptor soronegativo*), reativação de vírus latente endógeno (*doador soropositivo ou soronegativo, receptor soropositivo*) ou superinfecção por novo vírus em receptor soropositivo (*doador soropositivo, receptor soropositivo*). Com frequência, a infecção primária pelo CMV resulta em doença mais grave do que a reativação ou superinfecção. As manifestações clínicas da infecção pelo CMV abrangem um espectro que vai de sorroconversão assintomática, síndrome semelhante à mononucleose ou doença semelhante à gripe, com febre e leucopenia e/ou trombocitopenia, até doença tecidual invasiva disseminada, a qual pode resultar em hepatite clínica, esofagite, gastroenterite, colite, pneumonia e disfunção do enxerto. O estado de soropositividade do doador e do receptor, bem como o uso

de hemoderivados de doadores soropositivos para o CMV constituem fatores de risco bem-estabelecidos para a infecção pelo CMV. Outros fatores associados a maior risco de infecção pelo CMV são o uso de anticorpos antilinfócito, ciclos prolongados ou repetidos de preparações antilinfócito, episódios de rejeição de enxerto, doenças comórbidas e neutropenia. O tratamento da infecção pelo CMV consiste em medidas preventivas (terapia profilática e/ou preempitiva) e terapêuticas. A terapia profilática envolve terapia antiviral, iniciada no período pós-operatório imediato, e a terapia preempitiva envolve o tratamento dos pacientes que sofrem sorroconversão durante exames de vigilância. O tratamento da doença pelo CMV estabelecida consiste em 2 a 3 semanas de ganciclovir por via intravenosa, seguidas de um ciclo de 2 a 4 meses de ganciclovir ou valganciclovir por via oral. Nos pacientes que demoram a responder à terapia, a adição de hiperimunoglobulina antiCMV pode ter benefício terapêutico. Embora o valganciclovir oral possua boa biodisponibilidade, seu uso no tratamento da doença pelo CMV não foi bem-estudado. O Quadro 53.13 fornece um protocolo sugerido de profilaxia para o CMV.

2. Infecções fúngicas pela *Candida* — As *Candida* spp. constituem os patógenos fúngicos mais comuns encontrados em receptores de transplante imunocomprometidos, sendo a *C. albicans* e *C. tropicalis* responsáveis por 90% das infecções, seguidas da *C. glabrata*. O diabetes melito, os corticosteroides em altas doses e a terapia antibacteriana de amplo espectro predispoem os pacientes a infecções mucocutâneas pela *Candida*, como candidíase oral, candidíase intertriginosa, esofagite, vaginite e ITU. As infecções superficiais que acometem a boca ou as áreas intertriginosas podem ser tratadas com nistatina e clotrimazol tópico, e as ITU exigem a lavagem da bexiga com anfotericina B ou terapia antifúngica sistêmica com fluconazol, anfotericina B (de preferência, a preparação lipossômica) ou caspofungina para as espécies resistentes ao fluconazol. Sempre que possível, devem-se remover os objetos estranhos, como sonda vesical, drenos cirúrgicos (como tubo de nefrostomia percutânea) e cateteres urinários.

3. Infecção pelo poliomavírus — Os poliomavírus são vírus de DNA de filamento duplo sem envelope. Os vírus BK e JC são as duas cepas associadas a doenças nos seres humanos, sendo designadas pelas iniciais dos pacientes nos quais foram isoladas pela primeira vez. Nessa última década, a nefropatia associada ao vírus BK surgiu como importante causa de não funcionamento de aloenxerto após transplante renal, e o papel patogênico do vírus JC na nefropatia do aloenxerto ainda não foi definido.

O vírus BK é um vírus humano onipresente, com incidência máxima de infecção primária em crianças de 2 a 5 anos e taxa de soroprevalência de mais de 60 a 90% na população mundial adulta. Após a infecção primária, o vírus BK torna-se preferencialmente latente no trato geniturinário e, com frequência, sofre reativação na presença de imunossupressão. Em receptores de transplante renal, foi constatada a associação do vírus BK a uma variedade de síndromes clínicas, como viúria assintomática, com ou sem viremia, estenose e obstrução ureteral, nefrite intersticial e nefropatia do aloenxerto pelo vírus BK. Na maioria das séries,

Quadro 53.13 Protocolo de profilaxia para o citomegalovírus (CMV)¹

Para os receptores CMV (–) de um órgão CMV (–)

Aciclovir, 400 mg/dia (ou valganciclovir, 450 mg/dia) durante 3 meses
DNA do CMV a cada 2 semanas durante 3 meses

Para os receptores CMV (–) de um órgão CMV (+)

Durante o tratamento com anticorpos, DHPG,² 2,5 mg/kg por via intravenosa diariamente

Após o tratamento com anticorpo, valganciclovir, 900 mg por via oral, diariamente, durante 6 meses

Na ausência de tratamento com anticorpo, valganciclovir, 900 mg/dia durante 6 meses

DNA do CMV a cada 2 semanas durante 3 meses

Para os receptores CMV (+) de um órgão CMV (–)

Durante o tratamento com anticorpo, DHPG, 2,5 mg/kg por via intravenosa diariamente

Após o tratamento com anticorpo, valganciclovir, 900 mg por via oral, diariamente, durante 6 meses

Na ausência de tratamento com anticorpo, aciclovir, 400 mg/dia (ou valganciclovir 450 mg/dia) durante 3 meses

DNA do CMV a cada 2 semanas durante 3 meses

Para os receptores CMV (+) de um órgão CMV (+)

Durante o tratamento com anticorpo, DHPG, 2,5 mg/kg por via intravenosa diariamente

Após o tratamento com anticorpo, valganciclovir, 900 mg por via oral, diariamente durante 6 meses

Na ausência de tratamento com anticorpo, aciclovir, 400 mg/dia (ou valganciclovir, 450 mg/dia)³ durante 3 meses

DNA do CMV a cada 2 semanas durante 3 meses

¹Se o estado do CMV não for conhecido, administrar 9-(1,3-diidróxi-2-propoximetil) guanina (DHPG) por via intravenosa até a determinação do estado do CMV.

²É necessário um ajuste da dose para a função renal.

³Embora se tenha constatado ser o valganciclovir em baixa dose, 450 mg/dia, efetivo, as recentes diretrizes da Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop CMV management recomendam uma dose de valganciclovir de 900 mg/dia para os receptores CMV (+) de um órgão CMV (+) (rim, fígado, pâncreas e coração). Am J Transplant 2005;218.

foi relatado que 30 a 40% dos receptores de transplante renal desenvolvem viúria pelo BK, 10 a 20% viremia pelo BK, e 2 a 5% nefropatia pelo BK (NBK).

A nefropatia pelo BK apresenta mais comumente elevação assintomática dos níveis séricos de creatinina entre 2 e 60 meses (período mediano de 9 meses). O diagnóstico de NBK é estabelecido por biopsia do aloenxerto, que revela inclusões do vírus BK nas células epiteliais glomerulares e tubulares renais. Podem ser observados graus variáveis de inflamação intersticial, alterações degenerativas nos túbulos e tubulite focal, podendo simular necrose tubular aguda (NTA) ou rejeição aguda. Na ausência de achados histológicos clássicos, a distinção entre NBK, rejeição aguda e presença concomitante de ambos os processos

pode representar um desafio diagnóstico. Para confirmar o diagnóstico, são necessários outros exames auxiliares, como imunoistoquímica, hibridização *in situ* ou microscopia eletrônica. A citologia da urina para as células do tipo *decoy* ou as determinações quantitativas do vírus na urina e da carga viral no sangue foram propostas como marcadores substitutos para o diagnóstico de NBK. No estágio tardio da NBK, são observadas poucas inclusões intranucleares características, sendo as alterações histopatológicas indistinguíveis daquelas da nefropatia crônica do aloenxerto, como fibrose intersticial e cicatriz.

Não foi desenvolvido protocolo bem-definido para o tratamento da NBK. Na atualidade, a base do tratamento consiste na redução ou suspensão dos antimetabólitos juntamente com criteriosa redução da terapia com inibidores da calcineurina ou outros componentes do esquema imunossupressor. Entretanto, o nível de redução da imunossupressão não foi claramente definido. A substituição do tacrolimo pela ciclosporina ou sirolimo resultou em resolução da NBK e viremia/viúria em relatos de casos anedóticos. A terapia antiviral adjuvante com cidofovir ou leflunomida foi utilizada com taxas variáveis de resposta. O cidofovir em baixa dose (0,25 a 0,33 mg/kg por via intravenosa, 2 vezes por semana) pode ter benefício terapêutico nos casos refratários. Apesar das várias estratégias de tratamento, até 30 a 50% dos pacientes com NBK estabelecida sofrem um declínio progressivo da função renal e perda do enxerto. O diagnóstico e intervenção precoces podem melhorar o prognóstico. Foi constatado que a monitoração intensiva da urina e soro para o BK por reação em cadeia da polimerase (PCR) durante o primeiro ano após o transplante e a retirada preventiva da imunossupressão se mostram associadas à resolução da viremia e ausência de nefropatia pelo BK, sem rejeição aguda ou perda do enxerto. Mais recentemente, um grupo independente de especialistas sugeriu que todos os receptores de transplante renal sejam submetidos à triagem para a replicação do BKV na urina (1) a cada 3 meses durante 1 a 2 anos pós-transplante, (2) quando se observa uma disfunção do aloenxerto e (3) ao realizar uma biopsia do enxerto. A obtenção de resultado positivo na triagem deve ser confirmada em menos de 4 semanas e avaliada por ensaios quantitativos (p. ex., DNA ou carga de RNA do BKV no plasma ou urina). O diagnóstico definitivo de NBK exige uma biopsia do aloenxerto. Na ausência de replicação viral ativa, os pacientes com a perda do enxerto devido à NBK podem se submeter a um retransplante com segurança. Recomenda-se uma vigilância aguda para a reativação do vírus BK após o transplante.

Crew RJ *et al.*: De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of 2 cases. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:203.

Fishman JA, Ramos E: Infection in renal transplant recipients. In: *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, ed 2. Perira BJG *et al.* (editors). Elsevier Saunders, 2005.

Kubak BM *et al.*: Infections in kidney transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, ed 4. Danovitch GM (editor). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Pham PT *et al.*: Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: *Chronic Kidney Disease: Dialysis and Transplantation*, ed 2. Sayegh MH *et al.* (editors). W.B. Saunders, 2005.

- Pham PT *et al.*: Management of the transplant recipient in the early postoperative period. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, ed 3. Davison AM *et al.* (editors). Oxford University Press, 2005.
- Singer J *et al.*: The transplant operation and its surgical complications. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, ed 4. Danovitch GM (editor). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.
- Stallone G *et al.*: Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery of delayed graft function but does not affect 1-year graft function. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):228.
- Warren DS *et al.*: Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant* 2004;4:561.
- Wali RK *et al.*: BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2004;74:1069.
- Williams JW *et al.*: Leflunomide for polyoma type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1157.

► Tratamento

Nesta seção, são discutidos os mecanismos de ação de vários agentes imunossupressores, os princípios básicos dos protocolos imunossupressores, o uso de agentes imunossupressores no tratamento da rejeição aguda bem como os efeitos adversos potenciais dos medicamentos imunossupressores e importantes interações medicamentosas.

A. O modelo de três sinais das respostas aloimunes

A ativação das células T requer três sinais (Figura 53-1). O primeiro sinal (*senal 1*) é iniciado pela ligação do aloantígeno na superfície das células apresentadoras de antígeno (APC) ao complexo receptor de células T (TCR)-CD3. O *senal 2* é um sinal coestimulador não específico de antígeno, fornecido pela ligação de CD80 e CD86 sobre a superfície das APC com CD28 nas células T. Esses dois sinais ativam as vias intracelulares que desencadeiam a ativação pelas células T da IL-2 e outros genes das citocinas de promoção do crescimento. A IL-2 liga-se a seu receptor e ativa o alvo da rapamicina em mamífero (mTOR) para produzir o *senal 3*, levando à proliferação celular. Se um receptor de célula T for ativado sem o *senal 2* coestimulador concomitante, a célula T será conduzida a um estado anérgico, em que se tornará inativada e refratária à ativação posterior quando todos os elementos necessários da ativação estarão presentes. Essas observações levaram ao conceito de indução da tolerância ou adaptação do enxerto através de agentes direcionados às vias coestimuladoras.

Os agentes imunossupressores que têm como alvo o *senal 1* são o anticorpo monoclonal OKT3 e anticorpos policlonais, como globulinas antitimócito dirigidas contra a molécula CD3 e uma variedade de marcadores das células T. Os inibidores da calcineurina, a ciclosporina e o tacrolimo, inibem a transdução do *senal 1* intracelular. Na atualidade, não existem agentes clinicamente aprovados que tenham como alvo o *senal 2*, embora o LEA29Y — que se liga a CD80 e CD86 com alta afinidade, e que inibe a via coestimuladora — seja um novo

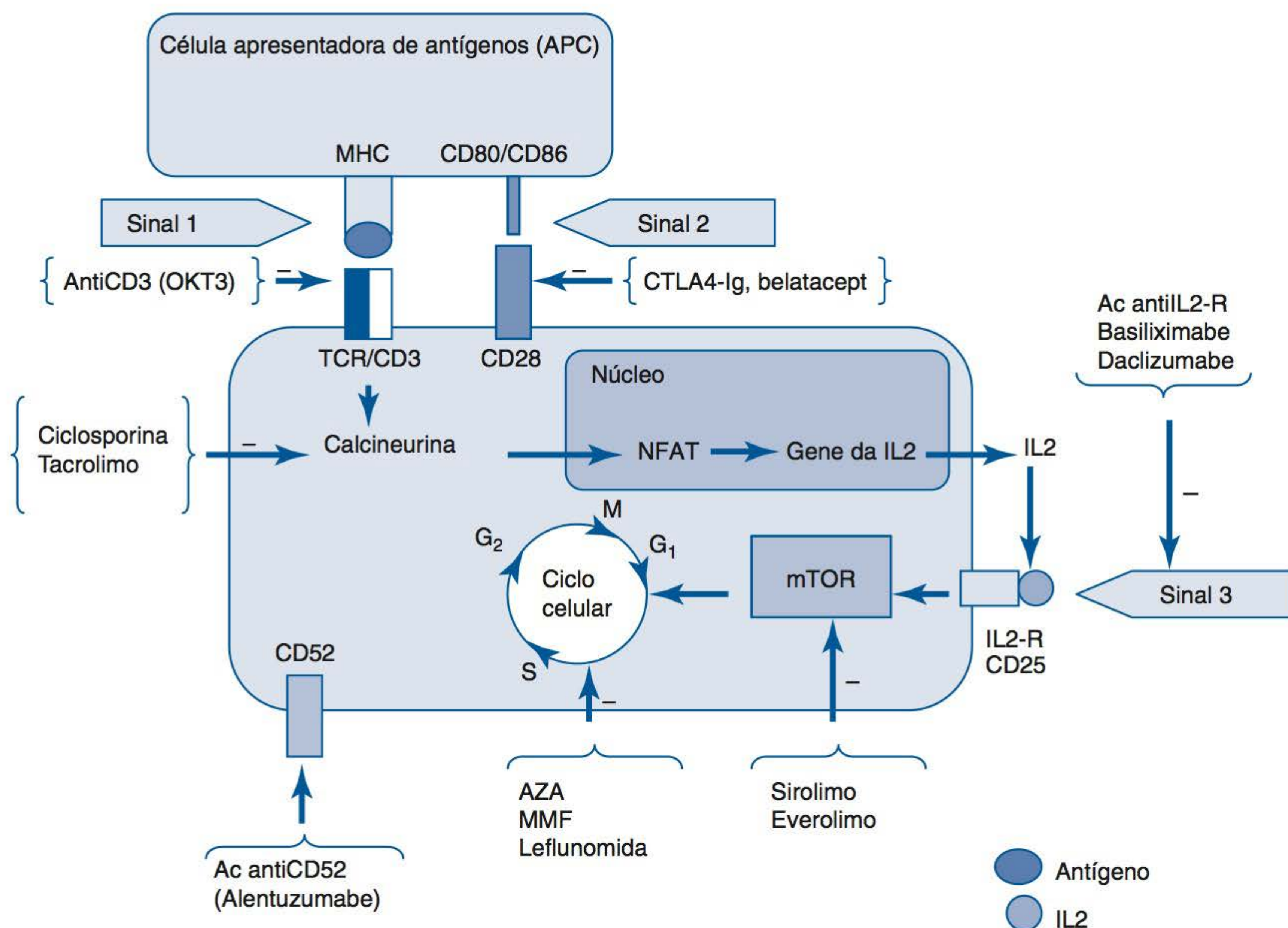
agente promissor atualmente em estudos clínicos da fase II. Os agentes que têm como alvo o *senal 3* são o basiliximabe e daclizumabe — anticorpos monoclonais humanizados cujo alvo é o receptor de IL-2 —, bem como o sirolimo, que bloqueia o *senal 3* ao impedir a ativação do ciclo celular pelos receptores de citocinas. A proliferação dos linfócitos, que requer a síntese dos nucleotídeos de purina e pirimidina, é inibida pelos anti-metabólitos azatioprina e MMF. Os locais de ação dos outros agentes imunossupressores em fase de desenvolvimento clínico são mostrados na Figura 53-1.

B. Agentes imunossupressores no modelo de três sinais

1. Anticorpos monoclonais antiCD3 — O anticorpo monoclonal muromonabe-CD3, também conhecido como OKT3, é um anticorpo monoclonal IgG₂ murino, cujo alvo é a cadeia ϵ do complexo do receptor CD3. A subsequente desativação do complexo CD3 faz com que o receptor de células T sofra endocitose, processo que torna as células T ineficazes, e, 1h após a administração de OKT3, as células T desaparecem da circulação devido à opsonização e subsequente remoção da circulação por células mononucleares no fígado e baço. Depois da primeira dose, o OKT3 pode causar a ativação transitória inicial das células T e liberação de várias citocinas, como IL-2, TNF, IFN- γ e IL-6, responsáveis pela “síndrome de liberação das citocinas da primeira dose”. Clinicamente, os pacientes podem desenvolver febre, calafrios, tremor, cefaleia, edema pulmonar e, menos comumente, meningite asséptica, síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e encefalopatia. Para aliviar a gravidade da síndrome de liberação das citocinas, os pacientes devem ser mantidos euvolêmicos e ser pré-medicados com metilprednisolona intravenosa, cloridrato de difenidramina e acetaminofeno. O uso repetido de OKT3 pode levar à perda de sua eficácia em virtude do desenvolvimento potencial de altos títulos de anticorpos neutralizantes humanos antimurinos.

2. Globulina antitimócito policlonal: gamaglobulina antitimócito e timoglobulina — A globulina antitimócito policlonal (ATG) é obtida pela imunização de animais com células linfoides humanas. A gamaglobulina antitimócito (ATGAM) é produzida por imunização de equinos com material linfoide humano, e a timoglobulina obtida pela imunização de coelhos com tecido linfoide humano. Os soros imunes são coletados e processados para obter globulina purificada. O produto resultante contém anticorpos dirigidos contra vários marcadores de superfície das células T, como CD3, CD4 e CD8. À semelhança do OKT3, os anticorpos policlonais são proteínas xenogênicas, capazes de induzir a diversos efeitos colaterais, como febre, calafrios e artralgias. Todavia, a ATG não provoca as graves reações de primeira dose observadas com o uso do OKT3. Raramente, são observadas outras reações adversas graves, como síndrome da doença do soro e anafilaxia. Todavia, os pacientes tratados com ATG também devem ser pré-medicados com OKT3.

3. Os inibidores da calcineurina: ciclosporina e tacrolimo — A ciclosporina é um endecapeptídeo cíclico altamente



▲ **Fig. 53.1** O modelo de três sinais das respostas aloimunes. O alentuzumabe liga-se a CD52 nas células T e B, causando lise celular bem como depleção profunda e prolongada dos linfócitos. A leflunomida inibe a síntese das pirimidinas *de novo*. APC, célula apresentadora de antígeno; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR/CD3, complexo de receptor de células T/CD3; NFAT, fator nuclear das células T ativadas; IL-2R, receptor de IL-2; Ac, anticorpo; AZA, azatioprina; MMF, micofenolato de mofetila; mTOR, alvo da rapamicina em mamífero.

hidrofóbico, isolado de *Tolypocladium inflatum*, e o tacrolimo uma lactona macrocíclica isolada de actinomiceto. Apesar de suas estruturas químicas distintas, a ciclosporina e o tacrolimo compartilham um mecanismo de ação comum. Os efeitos adversos da ciclosporina consistem em nefrotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, hiperplasia gengival, diabetes melito pós-transplante (DMPT), neurotoxicidade, hirsutismo e, menos comumente, microangiopatia trombótica. As anormalidades laboratoriais que costumam ser encontradas consistem em hiperpotassemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Os efeitos adversos do tacrolimo assemelham-se aos da ciclosporina, porém com menor incidência de hipertensão, hiperlipidemia, hirsutismo, hiperplasia gengival e hiperuricemia, bem como maior incidência de DMPT, neurotoxicidade, distúrbios gastrintestinais e alopecia. Recentemente, a monitoração dos níveis de ciclosporina em 2 h após a sua administração (C_2 em comparação com o nível mínimo ou de “vale” C_0) pode refletir mais adequadamente a exposição ao fármaco, evitando, assim, uma

exposição excessiva ou insuficiente. A primeira pode aliviar a nefrotoxicidade, e a segunda evitar episódios de rejeição aguda. É necessário monitorar o nível mínimo ou de “vale” do fármaco no caso do tacrolimo.

4. Alvo dos inibidores da rapamicina: sirolimo e everolimo — O sirolimo (rapamicina) é uma lactona macrocíclica, isolada do *Streptomyces hygroscopicus*, tendo sido descoberta em 1975, na região de Rapa Nui, na ilha da Páscoa. Inicialmente, foi demonstrado que o sirolimo inibe o crescimento de leveduras e fungos, tendo sido o fármaco, subsequentemente, explorado como agente antitumoral e imunossupressor. O everolimo é um análogo do sirolimo com meia-vida mais curta, porém mecanismo imunossupressor e perfil de efeitos colaterais semelhantes. Embora o sirolimo esteja estruturalmente relacionado com o tacrolimo, e ambos se liguem à mesma FKBP-12, o sirolimo possui um mecanismo de ação distinto daquele do tacrolimo. Os efeitos adversos comumente observados pelo uso do sirolimo

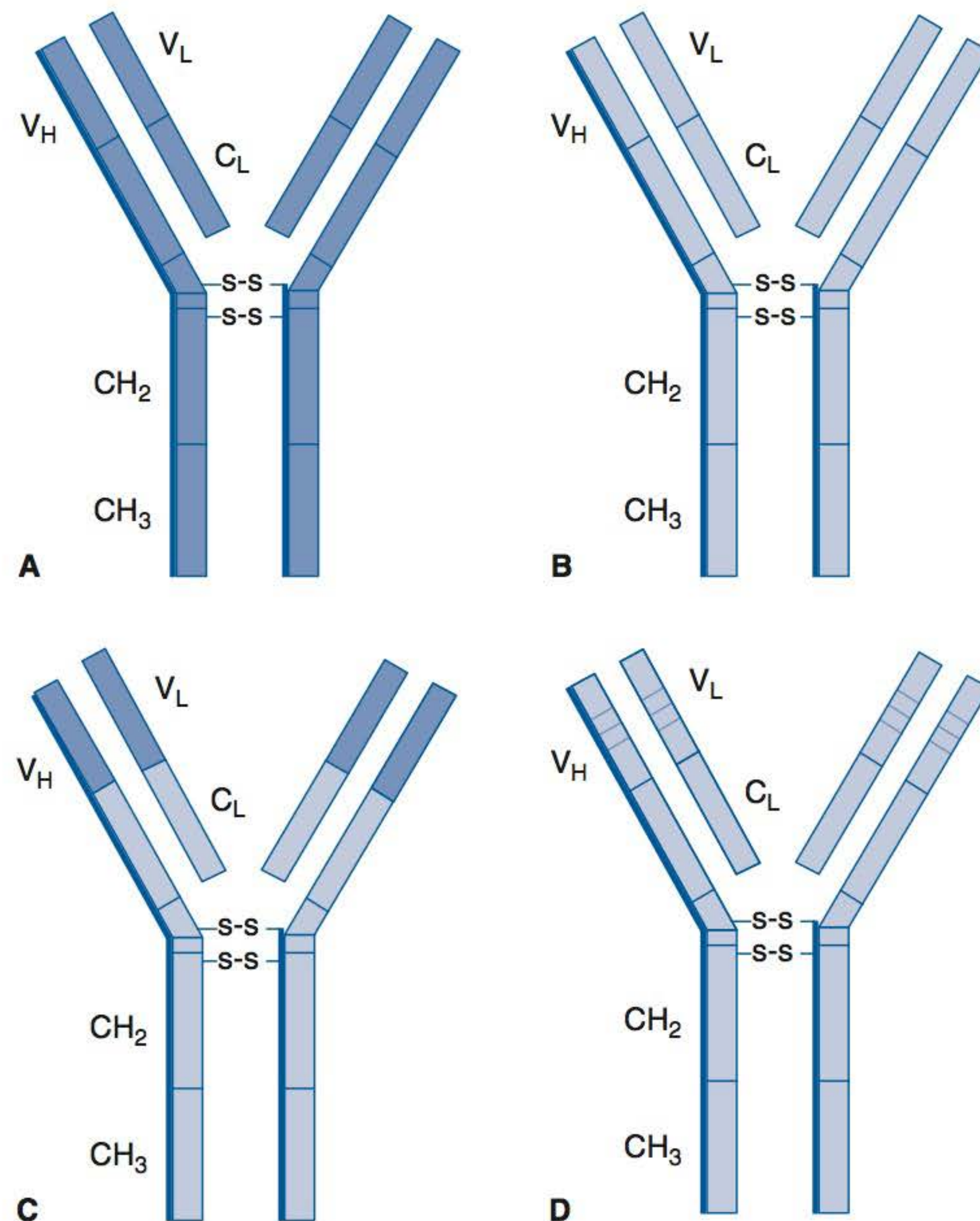
e everolimo são a hiperlipidemia, particularmente hipertrigliceridemia, aumento da nefrotoxicidade por inibidor da calcineurina, úlceras bucais, trombocitopenia e comprometimento da cicatrização de feridas. Os outros efeitos colaterais relatados são a proteinúria, edema periférico, recuperação tardia da NTA ou retardo da função do enxerto, redução da concentração de testosterona e toxicidade pulmonar.

5. Anticorpos monoclonais antiCD25 humanizados: basiliximabe e daclizumabe — O basiliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano obtido por engenharia genética, constituído de uma região variável de origem murina e uma região constante humana. O daclizumabe é um anticorpo monoclonal *humanizado* que consiste em um local de ligação de anticorpo hipervariável murino e uma estrutura de IgG₁ humana (Fig. 53.2). Ambos os agentes têm como alvo a cadeia α do receptor de IL-2 (CD25 ou Tac), bloqueando, assim, o *signal* 3. Diferente do OKT3 ou ATG, que tem como alvo todas as células

T, os inibidores antirreceptor de IL-2 ligam-se apenas às células T ativadas que suprarregulam a cadeia α do receptor de IL-2, complementando, dessa maneira, o efeito dos ICN. Diferente do OKT3 e ATG, o basiliximabe e daclizumabe possuem meia-vida sérica prolongada e carecem de imunogenicidade presumivelmente em virtude da natureza “mais humanizada” dos componentes. Os estudos clínicos que levaram à sua aprovação para uso no transplante renal revelaram mínima toxicidade.

6. Agentes antimetabólitos: azatioprina e ácido micofenólico

A. AZATIOPRINA — O mecanismo de ação imunossupressora da azatioprina (AZA) está relacionado com a sua inibição da replicação gênica e consequente ativação das células T. Trata-se de um análogo purínico, incorporado ao ácido desoxirribonucleico (DNA) celular, onde inibe a síntese dos nucleotídios da purina e interfere na síntese e metabolismo do ácido ribonucleico (RNA).



▲ **Fig. 53.2** Anticorpos monoclonais quiméricos *versus* humanizados (mAb) (basiliximabe *versus* daclizumabe). **A.** As estruturas do mAb murino totalmente xenogênico. **B.** mAb humano. **C.** Basiliximabe, um mAb quimérico murino-humano. **D.** Daclizumabe, um mAb humanizado. Os mAb quiméricos consistem em regiões constantes humanas (CH) e regiões variáveis de cadeias pesada e leve (V_H e V_L) murinas. Por outro lado, os mAb humanizados consistem em estruturas de IgG₁ humanas, e apenas as regiões determinantes complementares (mostradas em listras vermelhas) são de origem murina.

A AZA foi o primeiro agente imunossupressor introduzido no transplante clínico, tendo sido amplamente utilizado com esteroides, para imunossupressão de manutenção, até a introdução da ciclosporina no início da década de 1980. Com a notável melhora na sobrevida do enxerto observada com o uso da ciclosporina, a AZA tornou-se o agente imunossupressor de segunda linha e, mais tarde, passou a constituir um agente adjuvante no esquema triplice de ciclosporina, prednisona e AZA. Com o advento do inibidor da síntese dos nucleosídeos mais novo, o MMF, a AZA foi substituída, em grande parte, pelo MMF como terapia imunossupressora adjuvante. O uso de AZA tem sido associado à toxicidade da medula óssea, leucopenia, macrocitose e, menos comumente, hepatotoxicidade.

B. MICOFENOLATO DE MOFETILA — O MMF é um derivado semissintético do ácido micofenólico (AMF), um produto de fermentação do fungo *Penicillium*. Após a sua administração oral, o MMF é convertido rapidamente e de modo completo em AMF, um inibidor reversível da enzima limitadora de velocidade, a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), necessária na síntese *de novo* das purinas. Diferente dos outros tipos de célula que podem utilizar uma via alternativa de *resgate* para a produção dos nucleotídeos da guanossina a partir da guanina, os linfócitos dependem primariamente da biossíntese das purinas *de novo*. Por conseguinte, a depleção dos nucleotídeos da guanossina pelo AMF possui efeitos antiproliferativos seletivos relativos sobre os linfócitos B e T. Três grandes estudos multicêntricos mostraram que o MMF é mais efetivo do que a AZA na prevenção dos episódios de rejeição aguda em receptores de transplante renal de doadores falecidos quando utilizado em associação com a ciclosporina e prednisona. Em consequência, o fármaco foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1995, para uso na profilaxia da rejeição no transplante renal. Os efeitos adversos mais comuns do MMF estão relacionados com o trato gastrointestinal e consistem em diarreia, náuseas, vômitos, flatulência e dispepsia. A redução da dose ou suspensão transitória do fármaco ou o fracionamento da dose em 3 ou 4 vezes ao dia frequentemente resultam em alívio sintomático. A formulação de revestimento entérico do AMF, desenvolvida para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, não demonstrou ser significativamente superior à formulação original, embora a tendência seja ocorrer menos efeitos colaterais gastrointestinais. A leucopenia e anemia constituem efeitos adversos hematológicos comuns do AMF que frequentemente regredem com a redução da dose ou suspensão transitória do medicamento.

7. Corticosteroides — Os esteroides têm sido utilizados na prevenção e tratamento dos episódios de rejeição aguda desde o início da década de 1960. O efeito imunossupressor dos esteroides deve-se a processos imunológicos específicos bem como a respostas anti-inflamatórias e imunossupressoras inespecíficas. Os esteroides inibem a expressão de vários genes de citocinas, como a IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF e IFN. Em consequência, praticamente todos os estágios de ativação das células T são inibidos. Os efeitos imunossupressores inespecíficos dos esteroides consistem na redistribuição dos linfócitos do compartimento vascular de volta aos tecidos linfóides, inibição da migração dos

monócitos para locais de inflamação, além de inibição da síntese e ação de agentes quimioatraentes e vasodilatadores. Os efeitos adversos bem estabelecidos dos esteroides são o comprometimento do crescimento, ganho de peso, fácies Cushingoide, necrose avascular, osteoporose, comprometimento da cicatrização de feridas, cataratas, hiperlipidemia e intolerância à glicose ou diabetes melito pós-transplante.

C. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas importantes são apresentadas no Quadro 53.14.

D. Princípios básicos dos protocolos imunossupressores

A imunossupressão para o transplante pode ser classificada em terapia de indução, manutenção e tratamento da rejeição aguda. O uso de agentes imunossupressores no tratamento da rejeição aguda é discutido nas complicações pós-operatórias e tratamento.

1. Terapia de indução — Refere-se à intensa imunossupressão nos primeiros dias ou semanas depois do transplante. Desde a década de 1970, foram utilizados anticorpos tanto policlonais quanto monoclonais para a terapia de indução após a demonstração de que a globulina antilinfócito (ALG) reduzia os episódios de rejeição aguda em receptores de transplante renal. Seu efeito benéfico deriva da depleção das células CD3-positivas dos receptores por ocasião do transplante. Embora o OKT3 e timoglobulina tenham sido inicialmente aprovados para uso como terapia antirrejeição, esses agentes passaram a ser cada vez mais usados como agentes de indução em diferentes contextos, como profilaxia da rejeição em receptores com alto risco imunológico (como os com alto painel de anticorpos reativos ou receptores de retransplante), RFE e, mais recentemente, em protocolos de prevenção ou retirada de corticosteroides bem como em esquemas poupadores de ICN. Entretanto, o uso de anticorpos para a depleção dos linfócitos não é desprovido de efeitos adversos graves. A utilização de ATGAM, timoglobulina e OKT3 tem sido associada a maior incidência de doença linfoproliferativa, infecções pelo CMV e outras complicações infecciosas pós-transplante. A profilaxia adequada para o CMV deve integrar o protocolo de tratamento com anticorpos.

A terapia de indução com os anticorpos monoclonais anti-IL-2R daclizumabe e basiliximabe, os “denominados anticorpos não depletadores”, tornou-se popular no início da década de 2000, quando estudos clínicos da fase III revelaram que pacientes aos quais foram administrados esses agentes apresentaram taxas de rejeição aguda significativamente mais baixas em comparação com os que não receberam terapia de indução. Os estudos que compararam a eficiência e segurança da terapia de indução com basiliximabe *versus* timoglobulina em pacientes com baixo risco imunológico mostraram taxas de rejeição aguda e resultados globais similares. Entretanto, foi constatada maior incidência de efeitos colaterais em pacientes tratados com timoglobulina. Em contrapartida, estudos envolvendo pacientes com alto risco imunológico [definidos como os de retransplante, reatividade a

Quadro 53.14 Interações medicamentosas¹**Fármacos que diminuem o nível de ICN através da indução da atividade do P450**

Agentes antituberculose	Rifampicina > rifabutina
Anticonvulsivantes	Barbitúricos > fenitoína > carbamazepina
Fitoterápico antidepressivo	<i>Hypericum perforatum</i> (erva-de-são-jão)
Outros (bem menos estabelecidos/relatos de casos)	Nafcilina, trimetoprima intravenosa, imipeném, cefalosporinas e terbinafina

Fármacos que aumentam o nível de ICN através da inibição do P450 ou de competição pelas suas vias

Bloqueadores dos canais de cálcio ²	Verapamil, diltiazém > anlodipino, nicardipina
Agentes antifúngicos	Cetoconazol, fluconazol e itraconazol
Antibióticos	Eritromicina > outros antibióticos macrolídeos ³
Agentes antirretrovirais (inibidores da protease)	Claritromicina, josamicina e posinomicina
Outros (bem menos estabelecidos)	Ritonavir (utilizado isoladamente ou em combinação; ritonavir/lopinavir <i>kalettra</i>) Amiodarona, carvedilol, alopurinol, bromocriptina e cloroquina

Fármacos/alimentos importantes que aumentam a absorção dos ICN

Metoclopramida

Suco de toranja

Fármacos capazes de potencializar a toxicidade dos ICN

Anfotericina e aminoglicosídeos

AINE

Sirolimo

Agentes hipolipêmicos

As estatinas⁴ ou os inibidores da HMG-CoA redutase + ICN (particularmente a ciclosporina) apresentam um risco muito maior de miopatia/rabdomiólise

¹Este quadro fornece apenas uma diretriz geral. Os médicos devem procurar as bulas dos medicamentos para uma lista completa de interações medicamentosas. ICN, inibidor da calcineurina; AINE, anti-inflamatórios não esteroides; HMG-CoA, 3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A.

²O nifedipino, isradipina e felodipino possuem efeitos mínimos sobre os níveis de ICN.

³A azitromicina não aumenta os níveis de ICN.

⁴A dose mais baixa deve ser introduzida; qualquer aumento na dose exige rigorosa monitoração. Foram observados casos de insuficiência renal aguda com a lovastatina.

painel PRA > 20%, pacientes com retardo da função do enxerto prevista, incompatibilidade antigênica de seis antígenos e receptores afro-americanos] demonstraram uma incidência significativamente mais baixa de rejeição aguda e perda do enxerto em pacientes tratados com timoglobulina.

Embora a escolha da terapia de indução com anticorpos depletadores (ATGAM, timoglobulina e OKT3) *versus* não depletadores (basiliximabe e daclizumabe) dependa, em grande parte, do centro, os anticorpos depletadores de linfócitos geralmente estão sendo utilizados em pacientes com alto risco imunológico em virtude de sua maior eficácia, e os anticorpos não depletadores são usados em candidatos de risco baixo a moderado devido a seu perfil de efeitos colaterais mais favorável. A timoglobulina virtualmente substituiu a ATGAM e OKT3 por sua maior eficácia e ausência de grave reação de primeira dose, respectivamente.

2. Imunossupressão de manutenção — Os ICN, a ciclosporina e o tacrolimo, têm constituído a base da imunossupressão de manutenção nestes últimos 15 a 20 anos. Um protocolo de imunossupressão tradicional ou “convencional” consiste geralmente em um ICN (ciclosporina ou tacrolimo), um antimetabólito (AZA ou MMF) e prednisona, com ou sem terapia de indução. Com a introdução do sirolimo e a disponibilidade de agentes mais novos empregados na terapia de indução, protocolos poupadores de ICN ou de retirada de esteroides estão sendo cada vez mais utilizados em diversos centros de transplante. Apesar de a escolha da terapia imunossupressora variar amplamente entre os centros, a principal meta do médico de transplante é selecionar um esquema que otimize a sobrevida do paciente e enxerto, bem como minimize os efeitos adversos. A redução da taxa de rejeição aguda, a diminuição da nefrotoxicidade para uma taxa mínima, diminuição da incidência da dislipidemia, do diabetes melito pós-transplante e da hipertensão, bem como redução dos efeitos colaterais cosméticos ao mínimo estão entre os fatores mais importantes a considerar quando se escolhe um esquema imunossupressor.

A. TACROLIMO *VERSUS* CICLOSPORINA — Em geral, o tacrolimo constitui o agente preferido em adolescentes e mulheres jovens em virtude da ausência de alterações cosméticas significativas, bem como em receptores de risco imunológico mais alto em virtude de sua potência imunossupressora ligeiramente maior em comparação com a da ciclosporina. Vários estudos comparativos demonstraram que, quando comparada com a ciclosporina, a imunossupressão com tacrolimo está associada a menor incidência de episódios de rejeição aguda, embora essa menor incidência não tenha sido consistentemente traduzida em melhora na taxa de sobrevida do enxerto. Pesquisadores independentes também sugeriram que a retirada de esteroides pode ser mais segura para os pacientes tratados com tacrolimo do que para os que recebem tratamento com ciclosporina.

Em comparação com a ciclosporina, foi demonstrado que o tacrolimo possui um efeito mais favorável sobre a hipertensão e o perfil lipídico, sendo frequentemente preferido à ciclosporina no receptor com dificuldade de controlar a hipertensão e dislipidemia grave; entretanto, estudos recentes mostraram que a conversão da monitoração do nível mínimo (vale) de ciclosporina (C₀) em monitoração do nível máximo de ciclosporina de 2 h (C₂) em receptores de transplante renal estáveis resulta em

Quadro 53.15 Protocolos imunossupressores**Protocolo imunossupressor convencional**

Indução com anticorpo de acordo com o médico

Com base nos ICN ciclosporina ou tacrolimo

Mais prednisona

Mais um agente adjuvante: MMF ou azatioprina

Protocolos imunossupressores-padrões atuais comumente utilizadosIndução com anticorpo anti-IL-2R¹

Com base nos ICN: Ciclosporina ou tacrolimo

Mais prednisona

Mais um agente adjuvante: MMF ou sirolimo

Protocolos de retirada de esteroides²

Indução com anticorpo anti-IL-2R mais corticosteroides (rápida redução seguida de suspensão de acordo com o médico do transplante)

Terapia de manutenção com ICN mais MMF (ou sirolimo)

Protocolos de retirada de ICN³

Terapia de indução

Sirolimo mais prednisona mais ciclosporina (suspensa em 3 meses pós-transplante)

Terapia de manutenção com sirolimo mais prednisona

ICN, inibidor da calcineurina; MMF, micofenolato de mofetila; IL-2R interleucina 2R.

¹Rotineiramente utilizados pela maioria dos programas de transplante em receptores de transplante renal de baixo a moderado risco.

²Utilizados em receptores de transplante renal de baixo risco [primeiro transplante, candidatos não sensibilizados ou com baixa reatividade a painel (PRA), não afro-americanos].

³Os resultados preliminares revelaram o aumento da taxa de rejeição aguda com 12 meses. São necessários estudos adicionais.

melhora no controle da hipertensão e hiperlipidemia. Nos receptores com maior risco de intolerância à glicose ou diabetes melito pós-transplante, a ciclosporina pode constituir o agente preferido. Esses receptores podem consistir em afro-americanos, hispânicos e receptores idosos, com obesidade e/ou que apresentam forte história familiar de diabetes melito tipo 2. Estudos recentes demonstraram que a incidência de diabetes melito pode ser reduzida quando são utilizados níveis mínimos de tacrolimo.

B. SIROLIMO — Nos receptores de baixo risco imunológico, o sirolimo tem sido cada vez mais utilizado em protocolos poupadores de ICN ou de retirada de esteroides. Foi constatado que a retirada completa da ciclosporina em um esquema constituído de ciclosporina, sirolimo e um corticosteroide aumenta o risco de rejeição aguda tardia, particularmente em receptores de transplante de alto risco. Os efeitos adversos clinicamente significativos

do sirolimo, quando utilizado na terapia de combinação com um ICN, podem consistir em aumento da nefrotoxicidade do ICN e agravamento da dislipidemia, particularmente hipertrigliceridemia. É obrigatório proceder à monitoração dos níveis de medicamentos, particularmente no período pós-transplante inicial. Nos pacientes com intolerância gastrointestinal ao MMF, o sirolimo tem sido utilizado como agente adjuvante na terapia de combinação com ICN e embora possa, teoricamente, constituir o fármaco de escolha em receptores com história de neoplasia maligna ou que desenvolvem neoplasia pós-transplante, em virtude de seu efeito antiproliferativo ou “antitumoral”, são necessários estudos adicionais.

C. AZATIOPRINA versus MICOFENOLATO DE MOFETILA — Três estudos clínicos da fase III demonstraram que o MMF é mais efetivo do que a AZA na prevenção da rejeição aguda em receptores de transplante renal de doadores falecidos, quando utilizado em terapia de combinação com ciclosporina e prednisona. Por conseguinte, a AZA foi substituída, em grande parte, pelo MMF como terapia imunossupressora adjuvante.

O Quadro 53.15 fornece uma lista de alguns dos esquemas imunossupressores comumente utilizados. Entretanto, convém assinalar que a escolha de um esquema imunossupressor deve ser individualizada.

Cianco G *et al.*: A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004;77:244.

Cianco G *et al.*: A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004;78(2):252.

Cianco G *et al.*: The use of Campath-1H as induction therapy in renal transplant: preliminary results. *Transplantation* 2004;78(3):426.

Cittero F *et al.*: Results of a three-year prospective study of C2 monitoring in long-term renal transplant recipients receiving cyclosporine microemulsion. *Transplantation* 2005;79(7):802.

Danovitch GM: Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, ed 4. Danovitch GM (editor). Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

First R, Fitzsimmons WE: Modified release tacrolimus. *Yonsei Med J* 2004;45(6):1127.

Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715.

Pham PT *et al.*: Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004;77:1215.

Vicenti F, Rostaing L: Rationale and design of the DIRECT Study; a comparative assessment of the hyperglycemic effects of tacrolimus and cyclosporine following renal transplantation. *Contemp Clin Trials* 2005;26:17.

Webster AC *et al.*: Interleukin 2 receptor antagonist for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166.

Nefropatia diabética

54

Yalemzewd Woredekal, MD, e Eli A. Friedman, MD



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Acomete 35 a 40% dos indivíduos portadores de diabetes tipos 1 e 2, com crescente incidência associada ao diabetes melito tipo 2.
- ▶ Apresenta um período inicial de hiperfiltração glomerular.
- ▶ Verifica-se proteinúria progressivamente crescente.
- ▶ Há um declínio gradual na taxa de filtração glomerular (TFG).
- ▶ Resulta em insuficiência renal.

▶ Considerações gerais

A nefropatia diabética representa um sério problema de saúde pública por ter se tornado a principal causa de doença renal terminal (DRT) na maioria dos países desenvolvidos e estar associada a um aumento da mortalidade cardiovascular. A incidência e prevalência da DRT atribuídas ao diabetes revelam uma taxa de crescimento anual de mais de 9% nesta última década. De acordo com o relatório do U. S. Renal Data System (USRDS) de 2004, dos 419.263 pacientes nos EUA que se submeteram à diálise ou transplante renal em 2002, 149.614 tinham diabetes, o que representa uma taxa de prevalência de 35,6%. A taxa de incidência foi de 44,5% em 2002, sendo 42.665 dos 149.614 novos casos (incidentes) de DRT atribuídos ao diabetes (Fig. 54.1). Esse aumento está relacionado principalmente com um aumento na ocorrência de diabetes, particularmente o tipo 2, com a duração de vida prolongada dos pacientes diabéticos em decorrência da melhora no tratamento das condições comórbidas e à aceitação de pacientes para terapia renal substitutiva que, no passado, eram excluídos.

A nefropatia diabética caracteriza-se por um período inicial de hiperfiltração glomerular associada à proteinúria progressivamente crescente, seguida de declínio gradual da TFG, levando, por fim, ao desenvolvimento de insuficiência renal. A nefropatia diabética acomete 35 a 40% dos pacientes com diabetes tipos 1 e 2. Embora a história natural da nefropatia diabética esteja

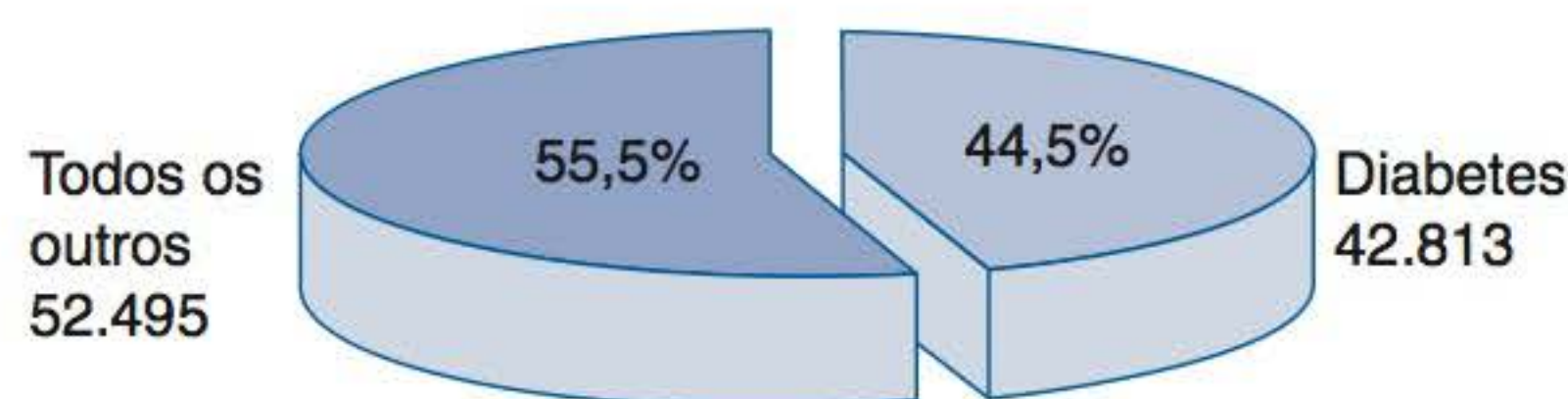
bem-elucidada em pacientes com diabetes tipo 1, estudos recentes também mostraram uma evolução semelhante da nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2. Nestas últimas duas décadas, foram adquiridos muitos conhecimentos sobre a possível patogenia da nefropatia diabética, levando ao desenvolvimento e uso de terapias efetivas no alentejamento da progressão para a insuficiência renal.

É documentada uma incidência cumulativa de nefropatia diabética depois de 20 a 25 anos de diabetes em indivíduos com os tipos 1 e 2. Estudos recentes demonstraram que as estratégias atuais de tratamento reduzem de modo substancial tanto a progressão quanto a incidência da nefropatia diabética no diabetes tipo 1. Por exemplo, um estudo conduzido na Suécia mostrou a ocorrência de substancial declínio da albuminúria, depois de 25 anos de diabetes, de 30% nos pacientes que desenvolveram diabetes de 1961 a 1965 para 8,5% nos com início entre 1966 e 1970 e 13% naqueles cujo diagnóstico foi estabelecido entre 1971 e 1975. De forma semelhante, o Steno Diabetes Center relatou que, nas mesmas coortes, a incidência cumulativa de nefropatia diabética depois de 20 anos caiu de 31,3 para 13,7%. O melhor controle da glicemia e pressão arterial, bem como a redução da prevalência do tabagismo estiveram associados a uma incidência mais baixa de nefropatia.

Diferente da incidência decrescente da nefropatia diabética no diabetes tipo 1, a incidência da nefropatia diabética associada ao diabetes melito tipo 2 aumentou nos últimos 50 anos, de modo que, nos EUA, cerca de 44% dos pacientes que começam a terapia renal substitutiva para a DRT apresentam diabetes em comparação com 25 a 50% na Europa e cerca de 25% na Austrália. A incidência da nefropatia diabética é de cerca de 1 a 2% por ano em pacientes com diabetes tipo 1.

Entre os pacientes jovens não brancos com diabetes tipo 2, como os índios Pima, japoneses e afro-americanos, a incidência de nefropatia assemelha-se àquela do diabetes tipo 1. Entretanto, a incidência da nefropatia diabética é muito mais baixa em pacientes idosos portadores de diabetes tipo 2 do que em pacientes não brancos.

Vários estudos de grande porte baseados em populações encontraram substanciais diferenças raciais e étnicas na taxa de incidência da DRT atribuída ao diabetes tipo 2. A maior incidência



▲ **Fig. 54.1** DRT recente em pacientes com diabetes, cuja incidência relatada foi de 44,5% em 2003.

da DRT secundária ao diabetes foi relatada em índios nativos norte-americanos, seguindo-se os hispânicos e afro-americanos. Nos índios Pima, a incidência cumulativa da DRT após o início de proteinúria clinicamente detectável é de 40% em 10 anos e 61% em 15 anos. Em contrapartida, houve o desenvolvimento de DRT em apenas 11% dos pacientes brancos depois de 10 anos de proteinúria e em 17% depois de 15 anos. Essas diferenças étnicas e raciais na incidência da nefropatia diabética refletem uma complexa e ainda pouco compreendida inter-relação entre fatores genéticos e ambientais.

Entre os pacientes que iniciam a terapia renal substitutiva, a incidência da nefropatia diabética duplicou de 1991 para 2001. Felizmente, a taxa de aumento está declinando, provavelmente devido à adoção, na prática clínica, de diversas medidas que contribuem para o diagnóstico precoce e retardo da nefropatia diabética, lentificando, assim, a progressão para a doença renal clinicamente manifesta. Entretanto, a implementação de terapia preventiva efetiva em pacientes diabéticos está bem aquém das metas desejáveis.

Nordwall M *et al.*: Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of type I diabetes—the Linköping Diabetes Complication Study. *Diabetologia* 2004;47:1266.

Rossing K *et al.*: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596.

US Renal Data System: USRDS 2004 Annual Data Report: Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.

► Patogenia

A base para o desenvolvimento da nefropatia diabética é a hiperglicemia, cujos efeitos são supostamente mediados de várias maneiras distintas. Em primeiro lugar, a glicose, quando presente em altas concentrações, pode ser diretamente tóxica para as células, alterando o crescimento celular bem como a expressão dos genes e proteínas com o consequente aumento da matriz extracelular (MEC) e produção dos fatores de crescimento. Em segundo lugar, a hiperglicemia pode induzir seus efeitos adversos indiretamente através da formação de produtos finais metabólicos, como produtos oxidativos e de glicação. O fator transformador do crescimento (TGF)- β *in vitro* modula a produção de MEC nas células epiteliais e mesangiais glomerulares. Além disso, o TGF- β inibe a síntese das collagenases e estimula a produção dos inibidores da metaloproteinase, um efeito que pode levar à redução da degradação da MEC e, consequentemente,

ao seu acúmulo. As concentrações elevadas de glicose também aumentam a expressão do mRNA do TGF- β nas células renais, estimulando a expressão e bioatividade do mRNA do TGF- β , a hipertrofia celular e a transcrição de colágeno nos túbulos proximais, fornecendo evidências *in vitro* para um papel do TGF- β no desenvolvimento da nefropatia diabética.

Três das diversas vias pelas quais a hiperglicemia pode induzir à nefropatia diabética estão sendo ativamente pesquisadas.

A. Produtos finais da glicação avançada

Em condições de saúde, os açúcares redutores, como a glicose, reagem de modo não enzimático e reversivelmente com grupos amino livres nas proteínas, formando pequenas quantidades de produtos de Amadori estáveis (p. ex., hemoglobina A_{1C}) através de complexos da base de Schiff. No processo de envelhecimento normal, a modificação irreversível espontânea adicional das proteínas pela glicose resulta na formação dos produtos finais da glicação avançada (AGE, do inglês *advanced glycation end-products*), uma família heterogênea de compostos biológica e quimicamente reativos com propriedades de ligação cruzada. Este processo de modificação das proteínas é amplificado pela elevada concentração de glicose no diabetes. Em células endoteliais e mesangiais glomerulares cultivadas *in vitro*, foi constatado que a albumina glicada e as proteínas ricas em AGE aumentam a expressão do colágeno tipo IV e do TGF- β 1, bem como a atividade da proteínquinase C (PKC). Quando realizados em condições de concentrações fisiológicas de glicose, os estudos *in vitro* fornecem evidências de que os produtos da glicação iniciais podem contribuir para a patogenia da glomerulopatia diabética independentemente da glicose.

A aminoguanidina, um composto semelhante à hidrazina, reage com os produtos da glicação iniciais, inibindo formação subsequente de mais AGE; retarda o desenvolvimento da nefropatia e outras complicações do diabetes em experimentos a longo prazo em ratos.

Outros inibidores dos AGE e agentes que rompem as ligações cruzadas dos AGE são capazes de melhorar a nefropatia diabética em animais de laboratório.

B. Via de aldose redutase

A enzima aldose redutase (AR) converte uma variedade de derivados aldeídicos tóxicos da peroxidação dos lipídios em álcool inativo.

A AR é a enzima limitadora da velocidade na via de polióis, facilitando a redução da glicose a sorbitol. A sorbitol desidrogenase converte o sorbitol em frutose, utilizando o dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD). Na hiperglicemia, quando a via de glicose a glicose-6-fosfato se encontra saturada, o excesso de glicose entra na via de polióis, e a aldose redutase é ativada, resultando em acúmulo de sorbitol. Em experimentos *in vitro* em células mesangiais, a maior expressão do transportador de glicose 1 leva a aumento na expressão e atividade da AR juntamente com o acúmulo de sorbitol e maiores níveis de proteína PKC- α , promovendo a estimulação da síntese proteica da matriz. Inúmeros estudos experimentais e clínicos com diferentes inibidores da AR (IAR) implicaram o maior fluxo

de glicose induzido pelo diabetes através da via de polióis no desenvolvimento da retinopatia e neuropatia diabéticas; entretanto, apenas alguns estudos investigaram a influência dos IAR na nefropatia diabética.

C. Ativação da diacilglicerol-proteinoquinase C

A PKC é uma família de serina-treonina quinases, que consistem em pelo menos dez isoformas estruturalmente relacionadas, regulando uma variedade de funções celulares, como proliferação, expressão gênica, diferenciação e migração celulares, além de apoptose. Os estudos *in vitro* demonstraram que a PKC é ativada nos tecidos vasculares e células mesangiais glomerulares expostos a alta concentração de glicose. A PKC ativada aumenta a produção das citocinas e MEC, assim como do vasoconstritor endotelina 1. Estas alterações contribuem para o espessamento da membrana basal, oclusão vascular e aumento da permeabilidade. Vários inibidores da PKC, usados no diabetes experimental, produziram resultados promissores.

O mesilato de ruboxistaurina (LY333531), uma bisindolima- leimida, exibe um elevado grau de especificidade na família gênica das proteinoquinases para a inibição das isoformas de PKC- β . Em modelos de roedores de laboratório com diabetes, a ruboxistaurina normalizou a hiperfiltração glomerular, diminuiu a excreção urinária de albumina e reduziu a produção de TGF- β 1 e proteínas da MEC glomerulares apesar da hipertensão e hiperglicemia contínuas.

Kouroedov A *et al.*: Selective inhibition of protein kinase C beta2 prevents acute effects of high glucose on vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 2004;110(1):91.

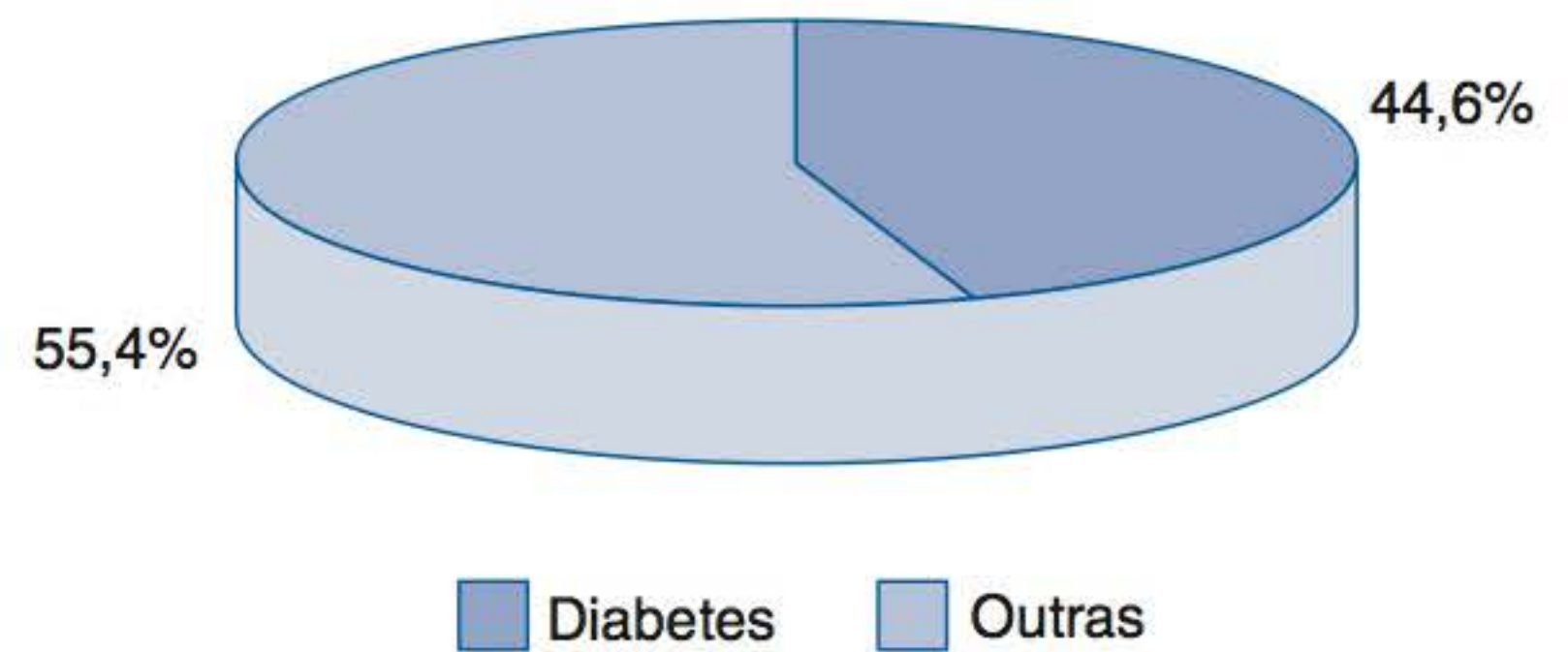
Nobe K *et al.*: Novel diacylglycerol kinase inhibitor selectively suppressed an U46619-induced enhancement of mouse portal vein contraction under high glucose condition. *Br J Pharmacol* 2004;143(1):166.

Tsugawa T *et al.*: Alteration of urinary sorbitol excretion in WBN-kob diabetic rats—treatment with an aldose reductase inhibitor. *J Endocrinol* 2004;181:429.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Em condições de saúde, a excreção urinária diária de albumina é inferior a 25 mg. A nefropatia diabética segue uma evolução característica que começa com microalbuminúria, definida por uma albuminúria que varia de 30 a 299 mg/24 h ou 20 a 199 μ g/min e progride para a proteinúria franca, definida por uma albuminúria de 300 mg/24 h ou mais ou 200 μ g/min ou mais e agravamento da azotemia. Existem várias semelhanças clínicas entre a nefropatia diabética dos pacientes com diabetes tipo 1 e a dos pacientes com diabetes tipo 2; entretanto, a evolução clínica difere em alguns aspectos nesses dois grupos. Em pacientes com diabetes tipo 1 que desenvolvem nefropatia, a evolução clínica é relativamente bem-definida. Em geral, a nefropatia torna-se clinicamente evidente depois de 15 a 25 anos de diabetes e quase sempre progride para a DRT.



▲ **Fig. 54.2** Representação esquemática da progressão da nefropatia diabética. Diabetes e incidência das outras doenças renais terminais em 1998 a 2002.

Entretanto, devido ao início frequentemente insidioso do diabetes tipo 2, idade avançada de muitos pacientes bem como a presença comum de doença vascular coexistente e hipertensão, o comprometimento renal precoce muitas vezes passa despercebido. Nos pacientes idosos com diabetes tipo 2, nem sempre é evidente se a insuficiência renal se deve exclusivamente ao diabetes ou mesmo é causada por ele. Todavia, em pacientes jovens com diabetes tipo 2, os estudos recentes mostraram uma evolução semelhante à do diabetes tipo 1. Por conseguinte, a evolução clínica da nefropatia diabética é mais bem definida no diabetes tipo 1 e progride através de vários estágios (Figura 8-2).

B. Achados laboratoriais

1. Estágio 1: hiperfiltração glomerular e renomegalia —

No início do diabetes tipo 1, a TFG mostra-se acima do normal em até 140% na maioria dos indivíduos. Nenhuma patogenia isolada explica por completo tanto a nefromegalia quanto a hiperfiltração glomerular que caracterizam o diabetes tipo 1; uma correlação entre o aumento dos rins e a hiperfiltração glomerular foi deduzida a partir da correção de ambos os distúrbios após o estabelecimento da euglicemia. A insulino-terapia intensiva normaliza a hiperglicemia e corrige a hiperfiltração glomerular; a TFG começa a declinar em 8 dias após o início da terapia com insulina e cai ainda mais durante 3 meses de tratamento com insulina. Um subgrupo substancial de indivíduos (cerca de 25 a 40%) com diabetes tipo 1 que atingem níveis plasmáticos habituais de glicose com a insulino-terapia continua manifestando TFG persistentemente elevada; é nesse subgrupo de pacientes diabéticos com hiperfiltração que as reduções iniciais da TFG são inicialmente observadas, com progressão para a nefropatia clínica.

Foi também relatada a ocorrência de hiperfiltração glomerular em pacientes com diagnóstico recente de diabetes melito tipo 2, e a sua presença exibe correlação positiva com o desenvolvimento de proteinúria.

2. Estágio 2: lesão glomerular inicial — A expansão da matriz mesangial glomerular e o espessamento da membrana basal glomerular (MBG) constituem alterações morfológicas sutis observadas 2 a 5 anos após o início do diabetes tipo 1 e que persistem durante muitos anos. No decorrer desse estágio de alteração morfológica, a microalbuminúria transitória e recorrente pode constituir a única evidência clínica de comprometimento renal.

Outra perspectiva para as alterações glomerulares iniciais no diabetes tipo 2 é fornecida pelo estudo dos rins de doadores não diabéticos transplantados em receptores diabéticos. Em biopsias desses rins de doadores, foi observada a mesma sequência de alterações — expansão da matriz mesangial e espessamento da MBG 3 a 5 anos após o transplante. A reversão destas alterações sequenciais no diabetes tipo 1 foi observada depois de 10 anos de euglicemia obtida por transplante de pâncreas funcionante. Os estágios 1 e 2 da nefropatia diabética são, em geral, clinicamente silenciosos, visto que a estimativa da TFG e a biopsia renal não são realizadas de modo rotineiro. Entretanto, anormalidades da membrana basal e mesangiais precoces são frequentemente observadas na biopsia renal, quando realizada nos estágios 1 e 2.

3. Estágio 3: estágio de microalbuminúria — No início da década de 1980, estudos realizados em pacientes com diabetes tipo 1 ligaram a presença de maiores quantidades de albumina na urina, medida por imunoensaio, ao subsequente desenvolvimento de nefropatia diabética manifestada em 10 a 14 anos.

A microalbuminúria é definida por aumento da excreção urinária de albumina (EUA) (30 a 300 mg/24 h ou 20 a 200 µg/min) não detectado por exames-padrões realizados à cabeceira do leito (tiras reagentes) comumente utilizados para detectar a proteinúria. Dispõe-se de vários métodos para quantificar baixas concentrações de albumina urinária, como radioimunoensaio, imunoensaio ligado a enzima e imunoensaio nefelométrico; foi também introduzido um teste semiquantitativo com tiras reagentes (Micro-Bumintest, Miles Laboratories, Elkhart, IN, EUA).

Uma coleta de urina por tempo determinado, de 24 h ou durante a noite, constitui o padrão de referência para a medição da microalbuminúria. Devido à alta variabilidade intrapessoal, é frequente a ocorrência de elevações transitórias da proteinúria na faixa microalbuminúrica, por conseguinte a avaliação clínica deve basear-se em pelo menos três medições realizadas no decorrer de 3 a 6 meses. A microalbuminúria persistente é confirmada quando pelo menos duas de três coletas consecutivas de urina por tempo determinado situam-se na faixa de 20 a 200 µg/min.

Diversos fatores podem dificultar a avaliação da microalbuminúria, como infecção do trato urinário, exercício intenso, consumo nutricional elevado de proteína, insuficiência cardíaca congestiva e doença febril aguda. Para uma avaliação acurada, o exame deverá ser adiado se esses fatores estiverem presentes.

Existem evidências cumulativas sugerindo que o risco de desenvolvimento de nefropatia diabética e doença cardiovascular começa quando os valores da EUA ainda se encontram dentro da faixa normal de albuminúria. Depois de 10 anos de acompanhamento, o risco de nefropatia diabética foi 29 vezes maior em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com valores de EUA superiores a 10 µg/min. O mesmo ocorreu com pacientes portadores de diabetes tipo 1, o que favorece o conceito de que o risco associado à EUA é um *continuum*, como no caso dos níveis de pressão arterial.

Embora a microalbuminúria tenha sido considerada um fator de risco para a macroalbuminúria, nem todos os pacientes evoluem para esse estágio, e alguns podem regredir para a normoalbuminúria. Em estudos anteriores, cerca de 80% dos pacientes portadores de diabetes tipo 1 com microalbuminúria progrediram para a proteinúria no decorrer de um período de

5 a 15 anos. Em estudos recentes, apenas 30 a 45% dos pacientes com microalbuminúria evoluíram para a proteinúria no decorrer de 10 anos, mudança que pode representar o resultado de estratégias mais intensivas de controle da glicemia e da pressão arterial.

Sem uma intervenção específica, conforme descrito de modo pormenorizado adiante, quando a microalbuminúria se torna constante, é habitual haver um declínio progressivo da reserva funcional renal, indicando uma deterioração e evolução para a insuficiência renal clínica. A excreção de albumina aumenta em cerca de 25 µg/min/ano, enquanto a TFG permanece normal ou elevada. A TFG começa a declinar em uma taxa variável, embora individualmente constante, quando a microalbuminúria ultrapassa 70 µg/min. A pressão arterial é maior em pacientes portadores de diabetes tipo 1 com microalbuminúria do que nos com albuminúria normal, embora não seja necessariamente superior a 140/90 mmHg. A combinação de microalbuminúria com pressão arterial elevada provoca uma deterioração limítrofe (5 a 15 anos) para a nefropatia clínica.

4. Estágio 4: nefropatia clínica — Depois de um intervalo variável, habitualmente depois de vários anos de microalbuminúria, a TFG declina abaixo da normalidade para a idade e o sexo, e a proteinúria torna-se detectável em tiras reagentes. A proteinúria, definida por uma excreção de albumina superior a 300 mg/dia, constitui a característica universal observada na nefropatia diabética. Estabelecida a nefropatia franca, a pressão arterial fica habitualmente elevada, e observa-se um declínio progressivo da TFG, que pode ser avaliado como declínio absoluto em mililitros/minuto por ano.

Na maioria dos pacientes com nefropatia franca e diabetes tipo 1, a diminuição da TFG aproxima-se da linearidade, sendo da ordem de 11 mL/min por ano. Em um estudo prospectivo, 227 pacientes brancos portadores de diabetes tipo 2 com nefropatia de 6,5 anos de duração (faixa de 3 a 17 anos) tiveram um declínio da TFG de 5,2 mL/min/ano. Em análise de regressão multivariada, uma albuminúria basal mais elevada, pressão arterial sistólica, hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), tabagismo inveterado e retinopatia diabética foram associados significativamente a maior taxa de declínio da TFG. No subgrupo dos pacientes diabéticos que manifestam nefropatia nos diabetes tipos 1 e 2, a proteinúria está relacionada com a duração, aumentando para uma síndrome nefrótica pronunciada (proteinúria superior a 3,5 g/dia associada à hipoalbuminemia e hiperlipidemia). Verifica-se o desenvolvimento de anasarca em pacientes com nefropatia diabética em concentrações séricas mais elevadas de albumina do que nos pacientes não diabéticos, observação provavelmente explicada pelo fato de que a glicação da albumina leva a um aumento da permeabilidade transcápsular em comparação com a albumina normal. Quase 100% dos pacientes diabéticos que atingiram a fase azotêmica da nefropatia diabética apresentam retinopatia concomitante na angiografia com fluoresceína; a ausência de retinopatia diabética na doença renal avançada é um motivo para duvidar do diagnóstico de nefropatia diabética.

É preciso ter em mente que, como os pacientes diabéticos se encontram em risco igual de doença renal não relacionada, deve-se efetuar uma investigação para um diagnóstico renal, incluindo biopsia renal, sempre que a evolução não corresponder

ao padrão habitual de nefropatia diabética, mais frequentemente indicada pela ausência de retinopatia diabética e albuminúria, rápido aumento da creatinina sérica e presença de sedimento urinário ativo.

5. Estágio 5: doença renal terminal — Conforme assinalado anteriormente, depois de 20 a 30 anos de diabetes tipo 1, cerca de 30 a 40% dos pacientes manifestam uma falência renal irreversível. Estudos prospectivos realizados em populações com alta prevalência de diabetes tipo 2, como negros, hispânicos e tribos norte-americanas, indicam que o intervalo entre o diagnóstico de diabetes tipo 2 e o início da DRT varia de 5 a 25 anos. Entretanto, como o diagnóstico de diabetes tipo 2 pode ter o seu estabelecimento adiado até o aparecimento de complicação clínica ou comorbidade aparente, esse intervalo de tempo é impreciso. À medida que a TFG diminui, os sinais e sintomas urêmicos tornam-se evidentes, e surge a necessidade de terapia renal substitutiva.

C. Exames de imagem

A alteração patológica central no rim diabético consiste na produção excessiva e menos degradação dos componentes da MEC, que levam a seu acúmulo nas membranas basais e região mesangial do glomérulo.

Os achados na microscopia óptica mostram um aumento nos espaços sólidos dos tufo, observados mais frequentemente como ramificação grosseira de material sólido. O acúmulo extenso da matriz também ocorre na forma de nódulo, sendo a lesão conhecida como nódulos de Kimmelstiel-Wilson. Podem-se observar depósitos hialinos na cápsula de Bowman (“gota capsular”) e no mesângio expandido. A esclerose glomerular global difusa, atrofia tubular e fibrose intersticial constituem manifestações tardias da doença.

A microscopia de imunofluorescência pode revelar o depósito de imunoglobulina G e albumina ao longo da MBG, de acordo com um padrão linear.

A microscopia eletrônica mostra o espessamento da MBG em um estágio muito inicial da nefropatia diabética, concomitantemente com o aumento da matriz mesangial. Na doença avançada, as regiões mesangiais ocupam uma grande proporção do tufo, com matriz proeminente.

A gravidade da glomerulopatia diabética tem sido estimada, em alguns estudos, pela espessura da membrana basal bem como do mesângio e matriz, sendo expressa como fração dos espaços apropriados (p. ex., fração de volume do mesângio/glomérulo, matriz/mesângio ou matriz/glomérulo).

D. Exames especiais

Recomenda-se a triagem para a nefropatia diabética em pacientes com diabetes tipo 1 em 5 anos após o diagnóstico; para os pacientes com diabetes tipo 2, a triagem deverá ser iniciada quando o diabetes for diagnosticado, visto que pelo menos 7% dos pacientes recentemente diagnosticados apresentam microalbuminúria. Além disso, em pacientes portadores de diabetes tipo 1 com controle deficiente da glicemia, pressão arterial alta e regulação inadequada dos lipídios, a prevalência da microalbuminúria antes de 5 anos pode atingir 18%. Por conseguinte, no

diabetes tipo 1, conclui-se que a realização de uma triagem para a microalbuminúria é razoável 1 ano após o estabelecimento do diagnóstico de diabetes. Na ausência de microalbuminúria, a triagem deve ser repetida anualmente, tanto nos pacientes com diabetes tipo 1 quanto tipo 2.

A primeira etapa na triagem e diagnóstico da nefropatia diabética consiste em medir a albumina em amostra de urina da manhã, obtida como primeira urina da manhã ou de modo aleatório. Os resultados da medição da albumina na amostra de urina da manhã podem ser expressos como concentração urinária de albumina (mg/ℓ) ou relação albumina-creatinina urinária (mg/g ou mg/mmol). O limite superior a 17 mg/ℓ em uma amostra de urina randômica possui sensibilidade de 100% e especificidade de 80% para o diagnóstico de microalbuminúria utilizando uma coleta de urina de 24 h como padrão de referência. Todos os exames positivos devem ser confirmados em duas de três amostras coletadas no decorrer de um período de 3 a 6 meses, devido à conhecida variabilidade diária na excreção urinária de albumina.

A triagem não deve ser realizada na presença de condições que aumentam a EUA, como infecção do trato urinário, hematuria, doença febril aguda, exercício vigoroso e insuficiência cardíaca. Embora a medição da EUA constitua a base para o diagnóstico de nefropatia diabética, alguns pacientes com diabetes tipos 1 ou 2 podem apresentar uma diminuição da TFG com EUA normal. Nos pacientes com diabetes tipo 1, esse achado é mais frequente em mulheres com diabetes de longa duração, hipertensão e/ou retinopatia. Por conseguinte, a TFG e EUA devem ser rotineiramente estimadas para uma triagem apropriada da nefropatia diabética.

American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S79.

MacIsaac RJ *et al.*: Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195.

Rossing K *et al.*: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596.

► Tratamento

A. Tratamento inicial dos fatores de risco

O tratamento inicial dos fatores de risco para nefropatia diabética alentece e/ou evita sua progressão. Tais fatores consistem em hiperglicemia, hipertensão, tabagismo e dislipidemia, sendo também fatores de risco para doença cardiovascular, devendo, por isso, ser vigorosamente tratados.

1. Controle intensivo da glicemia — A importância de um controle rigoroso da glicemia na prevenção da nefropatia diabética foi confirmada por estudos clínicos de grande porte tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2. No Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), o tratamento intensivo do diabetes reduziu a incidência de microalbuminúria em 39%. Além disso, pacientes randomizados para o controle rigoroso da glicemia exibiram uma redução de 40% de longa duração no risco de desenvolvimento de microalbuminúria e hipertensão em 7 a 8 anos após o término do estudo DCCT. De forma semelhante, o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) sobre o diabetes tipo

2 relatou uma redução de 30% no risco de desenvolvimento de microalbuminúria no grupo de tratamento intensivo em comparação com o grupo de tratamento convencional.

O efeito do controle estrito da glicemia sobre a progressão da microalbuminúria para a macroalbuminúria e sobre a taxa de declínio da função renal em pacientes com macroalbuminúria continua controverso.

No estudo DCCT, o controle intensificado da glicemia não diminuiu a taxa de progressão para a macroalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 1 que tinham microalbuminúria no início do estudo. Em outro estudo prospectivo de 115 pacientes com diabetes e comprometimento renal, 50 com diabetes tipo 1 e 65 com diabetes tipo 2, não foi constatada nenhuma relação entre a HbA_{1c} e a queda da depuração de creatinina no decorrer de um período de 7 anos. Todavia, em duas análises combinadas do estudo Steno de grande porte, o melhor controle da glicemia foi associado a uma queda na taxa de excreção urinária de albumina e redução no declínio da TFG. De forma semelhante, em um acompanhamento prospectivo de 18 pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia diabética durante 21 meses, foi constatada a existência de uma relação direta entre o declínio da TFG e a HbA_{1c}, em que a maior queda da TFG ocorreu nos pacientes com níveis mais altos de HbA_{1c}.

Existem menos detalhes disponíveis sobre a história natural do diabetes tipo 2 tratado, embora um estudo no Japão tenha randomizado 110 pacientes com diabetes tipo 2 e 55 pacientes com retinopatia e microalbuminúria para receber terapia com múltiplas injeções de insulina ou terapia com insulina convencional durante um período de 6 anos. O percentual cumulativo de progressão da nefropatia no grupo que recebeu terapia com múltiplas injeções de insulina foi de 11,5% em comparação com 32% no grupo que recebeu terapia com insulina convencional.

Até o momento, não foi conduzido nenhum estudo clínico de grande porte sobre a terapia intensiva na nefropatia manifestada em pacientes com diabetes tipos 1 ou 2. Essa falta de evidência de eficácia pode ser decorrente da complexidade na realização de um controle estrito da glicemia e maior risco de hipoglicemia em pacientes com o comprometimento da função renal. Por conseguinte, o tratamento intensivo do diabetes visando a uma HbA_{1c} inferior a 7% (o padrão da American Diabetes Association) deve ser procurado o mais cedo possível para evitar o desenvolvimento de microalbuminúria.

2. Controle intensivo da pressão arterial — Múltiplos estudos sobre o efeito da indução farmacológica de normotensão em pacientes portadores de diabetes tipos 1 e 2 com microalbuminúria persistente indicam que é possível reduzir a excreção urinária de albumina, enquanto a nefropatia clinicamente evidente é protelada e, talvez, evitada. A hipertensão é comum em pacientes diabéticos, mesmo na ausência de comprometimento renal. Cerca de 40% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 70% dos com diabetes tipo 2 que apresentam normoalbuminúria possuem níveis de pressão arterial superiores a 140/90 mmHg.

Em pacientes portadores de diabetes tipos 1 e 2 com nefropatia diabética manifestada, a redução da pressão arterial — pelo uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de inibidores não ECA — diminui a albuminúria, retarda a evolução da nefropatia, protela o desenvolvimento de

insuficiência renal e melhora a sobrevida. Como exemplo-chave no UKPDS, uma redução da pressão arterial sistólica de 154 para 144 mmHg diminuiu o risco de desenvolvimento de microalbuminúria em 295.

Embora se tenha observado um retardo no declínio da TFG com outros medicamentos anti-hipertensivos, acredita-se que o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) confira um benefício “protetor renal” adicional na preservação da função renal.

O sexto relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure publicou pela primeira vez a recomendação de que o nível-alvo de pressão arterial no diabetes seja reduzido para 130/85 mmHg ou abaixo desse valor. De modo semelhante, a American Diabetes Association adaptou a recomendação em 1999. Continuando com esse tópico, um relatório de consenso da National Kidney Foundation (NKF) aconselhou que a meta da pressão arterial seja inferior a 130/80 mmHg para os pacientes sem proteinúria e 125/70 mmHg para os com proteinúria. Para atingir esse grau de redução da pressão arterial, é habitualmente necessário o uso de mais de um agente anti-hipertensivo bem como que o paciente esteja disposto a seguir o tratamento. Contudo, a combinação ideal de fármacos está longe de ser clara. Dispõe-se de poucos dados comparando associações de fármacos com agentes isolados. Um estudo examinou o efeito anti-hipertensivo adicional de 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ) em pacientes com nefropatia diabética e valores da TFG na faixa normal. Esses pacientes foram inicialmente tratados com um inibidor da ECA (cilazapril) ou alfabloqueador (doxazosina). Foi obtido um declínio médio de 15 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e 8 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD). A adição de HCTZ induziu a um declínio adicional de 8 mmHg na PAS e 5 mmHg na PAD. A combinação também produziu maior redução na taxa de excreção urinária de albumina.

Os inibidores da ECA constituem os fármacos de escolha para o tratamento da hipertensão bem como para retardar o declínio da função renal em pacientes diabéticos. A evidência de que os inibidores da ECA são, de fato, renoprotetores contra a deterioração da insuficiência renal foi obtida de um estudo que demonstrou a ocorrência de um significativo declínio dos desfechos primários de avaliação (duplicação nos níveis séricos de creatinina e desenvolvimento de DRT) na coorte de pacientes tratados com captopril. Sete anos depois, o estudo EUCLID, realizado em 18 centros europeus, randomizou pacientes portadores de diabetes tipo 1 com normo ou microalbuminúria para tratamento com um inibidor da ECA (lisinopril) ou placebo. Depois de 24 meses, foi constatada uma diferença significativa favorecendo a coorte tratada com lisinopril em termos de EUA média e relação de transição da normoalbuminúria para microalbuminúria. Foram também observados benefícios semelhantes dos inibidores da ECA em pacientes com diabetes tipo 2. O estudo MICRO-HOPE envolveu 1.140 pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, randomizados para tratamento com ramipril, 10 mg/dia, ou placebo. A pressão arterial de todos os pacientes foi mantida em níveis normais (níveis-alvo), possibilitando a adição de outros medicamentos. O estudo teve por objetivo determinar se a inibição da ECA possui efeitos protetores sobre os órgãos independentemente de sua ação anti-hipertensiva. Apoiando essa hipótese, os pacientes tratados com ramipril em 4,5 anos

apresentaram uma redução combinada de riscos de resultados primários de 25%, com diminuição do infarto do miocárdio em 22%, do acidente vascular encefálico em 33%, de morte cardiovascular em 37% e da taxa de mortalidade total em 24%. Houve uma elevação mais lenta da EUA nos pacientes tratados com ramipril, e um menor número de pacientes em uso de ramipril progrediram da microalbuminúria para a macroalbuminúria.

Os BRA são agentes anti-hipertensivos que inibem o sistema renina-angiotensina através do bloqueio seletivo do subtipo AT₁ de receptores A₁₁. O efeito renoprotetor dos BRA foi comprovado pelos resultados de três estudos clínicos internacionais, prospectivos e controlados, de grande porte, publicados no *New England Journal of Medicine*. Esses três estudos recrutaram pacientes portadores de diabetes tipo 2 com microalbuminúria ou proteinúria franca e comprometimento renal. O efeito renoprotetor do irbesartam e losartam foi estabelecido, visto que esses agentes não apenas reduziram a albuminúria como também, ao longo de um período de 2 a 4 anos, retardaram significativamente o declínio da TFG e diminuíram a proporção de pacientes que evoluíram para a insuficiência renal terminal.

Esses três estudos, além dos estudos MICRO-HOPE e EUCLID, fornecem uma forte justificativa para o uso de inibidores da ECA e/ou BRA em pacientes diabéticos com nefropatia. O atual padrão de cuidados a pacientes diabéticos que apresentam proteinúria baseia-se na inclusão de inibidores da ECA ou BRA. Recentemente, vários estudos indicaram o benefício de um duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina com inibidores da ECA e BRA, conforme observado por maior redução da albuminúria e da pressão arterial em pacientes diabéticos tratados com essa combinação de fármacos em comparação com o uso isolado de um inibidor da ECA em dose máxima.

3. Restrição nutricional de proteína — Tanto na saúde quanto no diabetes, o aporte nutricional de proteína modula a hemodinâmica renal. Vários relatos sugerem que, no diabetes tipo 1, o consumo de uma dieta hiperproteica aumenta o risco de nefropatia. Sabe-se também que a restrição de proteína é efetiva para aliviar os sintomas da uremia, podendo retardar a necessidade de diálise. Além do alívio sintomático, argumenta-se que o aporte reduzido de proteína retarda e/ou evita o declínio da função renal. O mecanismo proposto para interromper a progressão consiste na redução da hiperfiltração que ocorre nos néfrons remanescentes, estabelecida a lesão renal. Foi observado um benefício da restrição nutricional de proteína em um pequeno estudo prospectivo, controlado e randomizado de 35 pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia clínica. A dieta hipoproteica continha 0,6 mg/kg/dia, tendo sido os pacientes acompanhados durante um período médio de 35 meses. Foi constatada uma redução de 4 vezes na taxa de declínio da TFG no grupo que seguiu uma dieta hipoproteica em comparação com o grupo de controle depois de 3 meses. No grupo de estudo, a excreção urinária média de proteína caiu em 24%, e aumentou em 22% no grupo de controle. No final do estudo, a redução da proteinúria na população do estudo foi de apenas 6%, e os controles exibiram um aumento de 24%. Como argumento adicional a favor da restrição nutricional de proteína, foi constatada redução na taxa de excreção de albumina quando os pacientes com microalbuminúria seguiram uma dieta predominantemente vegetariana na ausência de

alteração significativa no controle da glicemia ou na pressão arterial. Embora não se tenha demonstrado um benefício claro da restrição dietética em um estudo clínico prospectivo randomizado de grande porte, com base nesses pequenos estudos clínicos positivos, um aporte proteico inferior a 0,8 g/kg constitui uma dieta razoável para os pacientes que têm macroalbuminúria, com restrição adicional à medida que a TFG declina.

4. Agentes hipolipêmicos — A hiperlipidemia constitui um fator de risco para doença vascular, como nefropatia, tanto em modelos murinos de diabetes quanto nos diabetes humanos tipos 1 e 2. O efeito da redução de lipídios por agentes anti-hiperlipidêmicos sobre a progressão da nefropatia diabética não foi estabelecido. Embora não se tenha relatado qualquer estudo clínico prospectivo de grande porte sobre o efeito do tratamento da dislipidemia na evolução da nefropatia diabética, algumas evidências indicam que a redução dos lipídios com agentes anti-hiperlipidêmicos preserva a TFG e diminui a proteinúria nos pacientes diabéticos.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado recentemente, comparou o efeito da sinvastatina e dieta *versus* placebo e dieta sobre a albuminúria em 39 pacientes com diabetes tipo 1 e nefropatia. Apesar de não ter alcançado significância, a elevação da albuminúria foi mais lenta na coorte tratada com sinvastatina em comparação com o placebo no decorrer de um período de 2 anos. Metanálise do efeito da terapia hipolipêmica sobre a progressão da doença renal avaliou 13 estudos clínicos prospectivos e controlados, dos quais sete foram exclusivamente em pacientes diabéticos. A redução dos lipídios foi associada a uma taxa mais lenta de declínio da função renal em comparação com os controles ($p = 0,008$), produzindo efeitos benéficos equivalentes à inibição da ECA na preservação da função renal. O efeito observado sobre a TFG não se correlacionou com o tipo de agente hipolipêmico nem com a etiologia da doença renal. À semelhança de outros componentes da renoproteção, são necessários estudos clínicos prospectivos de grande porte com acompanhamento mais prolongado para validar o valor dos agentes hipolipêmicos.

Entretanto, como a doença cardiovascular constitui a principal causa de morte em pacientes diabéticos com nefropatia, o padrão de cuidados no momento atual consiste em otimizar o controle dos lipídios.

5. Abandono do tabagismo — Foi estabelecida, de maneira convincente, uma ligação entre o tabagismo e a progressão da nefropatia diabética. Foi avaliado o efeito do fumo de cigarros sobre as complicações renais e retinianas do diabetes em 359 pacientes portadores de diabetes tipo 1. A prevalência de maior taxa de excreção de albumina foi 2,8 vezes mais alta nos fumantes do que nos pacientes que não fumavam. Mesmo após a correção para o nível de glicohemoglobina e a duração do diabetes, o tabagismo representou um fator significativo no modelo de regressão logística para a albuminúria. Foi observada significativa melhora da excreção urinária de albumina quando os indivíduos abandonaram o tabagismo. Foram relatados achados semelhantes em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia. Assim como na prevenção das doenças pulmonar e cardiovascular, a redução ou o abandono do tabagismo devem constituir parte de todos os esquemas de renoproteção em pacientes com diabetes.

B. Terapia para a uremia

Embora a normalização da pressão arterial, melhora do controle da glicemia e adesão do paciente a dieta hipoproteica possam retardar o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética, muitos pacientes diabéticos ainda evoluem para a DRT. A manutenção contínua de interação empática, à medida que a função renal deteriora, proporciona confiança e diminui o pânico, desespero e comportamento agressivo à proporção que aumenta a necessidade de terapia da DRT. Os pacientes com nefropatia diabética devem ser encaminhados a um nefrologista no início da evolução da doença, a fim de otimizar os cuidados pré-DRT. Relatos tanto na Europa quanto nos EUA mostram que uma alta proporção de pacientes com nefropatia diabética é encaminhada a um nefrologista em uma fase avançada da evolução de sua doença, resultando em tratamento subótimo.

O tratamento dos pacientes diabéticos com insuficiência renal progressiva constitui um desafio devido às patologias comórbidas que acompanham a nefropatia. Essas condições comórbidas preexistentes (doença cardiovascular, retinopatia, doenças vascular encefálica e vascular periférica) desempenham um importante papel na redução da sobrevida de pacientes diabéticos submetidos a terapia renal substitutiva. Na prática, o cuidado pré-DRT dos diabéticos deve ser otimizado por uma equipe de especialistas que colaboram, devendo tal equipe incluir um nefrologista, diabetologista, nutricionista, cardiologista, oftalmologista, podiatra e outros especialistas, quando necessário. O tratamento pré-DRT dos pacientes diabéticos com insuficiência renal avançada consiste na manutenção de um nível de hemoglobina superior a 11 g/dl através da administração de eritropoietina e ferro suplementar, medidas para minimizar a doença óssea metabólica causada pelo hiperparatireoidismo secundário com o uso de quelantes de fosfato, juntamente com vitamina D sintética e/ou calcimiméticos. Os doadores potenciais de rim na família devem ser entrevistados, devendo ser realizadas provas cruzadas com os eventuais doadores, quando surge a probabilidade de hemodiálise, sendo essencial preservar as veias cutâneas do antebraço, evitando punções venosas e cateteres intravenosos, bem como mantendo um bom estado nutricional.

C. Terapia renal substitutiva

Os pacientes diabéticos com DRT têm opções semelhantes às dos pacientes não diabéticos no que concerne à terapia renal substitutiva. Para os pacientes diabéticos com DRT, estas opções consistem em hemodiálise, diálise peritoneal, transplante renal e transplante combinado de pâncreas e rim, exclusivo de pacientes com diabetes. Antes que se recomende modalidade de terapia renal substitutiva, é importante que o paciente e a sua família sejam adequadamente informados sobre as vantagens e desvantagens de cada opção de tratamento.

A seleção do melhor tratamento para determinado paciente é feita de acordo com a idade do paciente, nível de educação, gravidade das condições comórbidas, apoio social e familiar, assim como a localização geográfica. Tomada a decisão sobre a opção preferida, deve-se iniciar a preparação para a terapia renal substitutiva. Por exemplo, deve-se estabelecer uma fistula arteriovenosa nos pacientes que irão se submeter à hemodiálise, devendo um cateter

peritoneal ser inserido nos que irão se tratar com diálise peritoneal. Como orientação geral, a terapia renal substitutiva deve ser iniciada quando a TFG de um paciente diabético cai para 10 a 15 mL/min.

D. Hemodiálise de manutenção

De acordo com o relatório do USRDS de 2004, 75% dos pacientes diabéticos com DRT são tratados com hemodiálise (em centro ou domiciliar), 7,4% com diálise peritoneal [diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) ou diálise peritoneal cíclica contínua (DPCC)], e 17% se submetem a transplante renal funcionante. O tratamento com hemodiálise dos pacientes diabéticos assemelha-se ao dos pacientes não diabéticos. Um esquema de hemodiálise ideal consiste em três sessões semanais de diálise, cada uma com duração de 3,5 a 4,5 h, conforme determinado pelas respostas clínica e de bioquímica sanguínea do indivíduo, durante a qual o fluxo sanguíneo extracorpóreo é mantido em 300 a 500 mL/min.

A sobrevida e reabilitação dos pacientes diabéticos sob hemodiálise de manutenção mostram-se claramente inferiores às dos pacientes não diabéticos, principalmente devido à doença vascular grave preexistente. A calcificação vascular periférica nas artérias de médio calibre, somada à aterosclerose dos vasos de pequeno calibre, pode representar um desafio para o cirurgião vascular que procura construir um acesso vascular no paciente diabético. Embora o acesso vascular preferido seja uma fistula arteriovenosa, a doença vascular preexistente limita sua utilidade no paciente diabético, cuja taxa de insucesso da fistula primária é de 30 a 40%. Um acesso vascular alternativo menos desejável, porém necessário, pode ser construído utilizando um enxerto de politetrafluoretileno (PTFE), cuja meia-vida é de mais de 1 ano.

A proporção de fistulas arteriovenosas em comparação com os enxertos pode ser aumentada em pacientes diabéticos através de cuidadosa investigação pré-operatória para selecionar um local adequado à colocação inicial da fistula. Devem ser utilizadas artérias e veias de grande calibre, exigindo frequentemente o uso da região do cotovelo, evitando, assim, um enxerto de PTFE inicial. A contínua vigilância por um nefrologista e pela equipe de diálise, no que concerne à revisão precoce do acesso eletivo e prevenção de trombose, melhora a viabilidade das fistulas primárias. As complicações do acesso vascular constituem a principal causa de hospitalização em pacientes diabéticos com DRT que se submetem à hemodiálise.

O controle glicêmico dos pacientes diabéticos submetidos à diálise é difícil. A escolha da dose adequada de insulina é mais complexa devido à gastroparesia não reconhecida, que desconecta a absorção do alimento ingerido da administração da insulina em determinados horários, e, além disso, a redução do catabolismo renal da insulina resulta em prolongada ação da insulina exógena. Essa combinação provoca uma regulação errática da glicose, complicada por frequentes episódios de hipoglicemia, constituindo uma complicação potencialmente grave. O controle da glicemia deve permanecer uma prioridade no paciente diabético tratado com diálise, visto que pode retardar complicações adicionais da doença microvascular. A sobrevida durante o tratamento a longo prazo da DRT no diabetes tem sido ligada à qualidade obtida do controle glicêmico.

Embora a sobrevida dos pacientes diabéticos sob diálise tenha melhorado durante esta última década, tanto a morbidade quanto a mortalidade permanecem significativamente mais altas do que as

dos pacientes sem diabetes. Tal realidade é atribuída principalmente à progressão das condições comórbidas. A doença cardiovascular, as infecções e a suspensão da diálise constituem as principais causas de mortalidade em pacientes com diabetes e DRT.

E. Diálise peritoneal

A diálise peritoneal constitui um modo alternativo e satisfatório de terapia dialítica disponível para os pacientes diabéticos portadores de DRT, sendo, nos EUA, utilizada em apenas 7% dos pacientes diabéticos submetidos à terapia renal substitutiva. Como no caso da hemodiálise, a preparação do paciente para a DPAC, a forma de diálise peritoneal mais frequentemente usada, requer educação, explicações repetidas e disponibilidade de acesso à cirurgia para a introdução de um cateter permanente intraperitoneal. Pode-se dominar a técnica da DPAC, como esquema domiciliar, em cerca de 4 semanas. Uma alternativa à ciclagem manual do dialisado é o uso de um dispositivo de ciclagem mecânico em um programa de DPCC, que pode ser realizado durante o sono.

A DPAC oferece algumas vantagens sobre a hemodiálise, como a não dependência de máquina, realização em casa, redução do estresse cardiovascular, melhor preservação da função renal, ausência da necessidade de heparina e menos restrições nutricionais. Entretanto, as desvantagens da diálise peritoneal consistem no risco de peritonite, elevada taxa de falha técnica e diálise menos adequada quando a função renal residual está baixa.

Alguns nefrologistas consideram a diálise peritoneal a escolha preferida de tratamento para os pacientes diabéticos com DRT. Com efeito, a DPAC ou DPCC podem sustentar a vida quando os locais de acesso vascular para a hemodiálise estão esgotados ou para os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, angina ou hipotensão grave relacionada com a diálise. A diálise peritoneal envolve menos estresse vascular devido à sua taxa de ultrafiltração relativamente lenta somada a uma remoção menos rápida dos solutos.

Durante o curso da DPAC e DPCC, existe o risco constante de peritonite bem como de gradual diminuição da área de superfície peritoneal, que pode finalmente ficar insuficiente para uma diálise adequada. Os pacientes diabéticos submetidos à DPAC têm 2 vezes mais dias de hospitalização do que os não diabéticos: a peritonite é responsável por 30 a 50% desses dias de hospitalização.

Das duas principais opções de terapia com diálise para a DRT no diabetes, o USRDS relata consistentemente uma sobrevida superior em pacientes tratados com hemodiálise, exceto nos com menos de 45 anos, em comparação com a diálise peritoneal. Entretanto, existem poucos estudos que relatem uma sobrevida equivalente dos pacientes com a diálise peritoneal *versus* hemodiálise nos primeiros 2 anos de tratamento. As duas principais causas de morte em pacientes diabéticos submetidos à DPAC consistem em eventos cardiovasculares e infecção.

F. Transplante renal

Na década de 1970 e início da década de 1980, muitos programas de transplante excluía os pacientes diabéticos com DRT de qualquer consideração para transplante renal. Entretanto, nos centros que realizaram transplantes durante esse período, a sobrevida de pacientes diabéticos que receberam transplante ultrapassava a dos pacientes diabéticos sob diálise. Hoje, a melhora

observada no tratamento das complicações diabéticas e urêmicas passou a estabelecer o transplante renal como forma preferida de tratamento para os pacientes diabéticos com DRT.

Embora a sobrevida dos pacientes diabéticos com DRT submetidos a transplante renal esteja melhorando continuamente, no decorrer de um período de 5 anos, está 10 a 20% abaixo daquela dos pacientes com doença renal de outras etiologias. Uma redução adicional da sobrevida dos pacientes diabéticos submetidos a transplante renal depois de 5 anos ou mais é a consequência de doenças coronárias e cerebrais, bem como de outras doenças macrovasculares. A análise mais recente da sobrevida dos pacientes diabéticos submetidos a transplante renal indicou uma sobrevida de 1 ano de 93,7% e de 3 anos de 85,5% para os receptores de órgãos de doadores falecidos bem como sobrevida de 1 ano de 95,4% e de 3 anos de 91,3% para os que recebem transplantes de doadores vivos. As taxas de mortalidade anuais de receptores de transplante são aproximadamente 33% daquelas dos pacientes diabéticos que permanecem sob diálise. Com toda justiça, é preciso assinalar que um acentuado viés de seleção extrai os pacientes mais qualificados para transplante renal, deixando um grupo residual de pacientes sob diálise com extensas comorbidades potencialmente fatais.

Para responder ao verdadeiro risco de eventos cardíacos em pacientes diabéticos submetidos a transplante renal e avaliar a extensão da doença cardiovascular existente antes da realização do transplante, deve-se efetuar uma reavaliação pelo menos anual dos pacientes de alto risco assintomáticos com exames não invasivos.

G. Transplante de pâncreas

Durante esta última década, foram relatados resultados muito bem-sucedidos em pacientes com diabetes tipo 1 para transplantes de pâncreas realizados concomitantemente com aloenxerto renal. Embora o transplante combinado de pâncreas e rim não produza um aumento da mortalidade perioperatória imediata, a morbidade perioperatória encontra-se acentuadamente aumentada em comparação com o transplante de rim. Quase 13.000 transplantes de pâncreas foram registrados no Pancreas Transplant Registry internacional de 1966 a setembro de 1999, dos quais 75% foram realizados nos EUA. Em sua maioria os transplantes de pâncreas nos EUA foram transplantes de rim-pâncreas combinados (SPK). A sobrevida de 1 ano melhorou de 90% para os casos de 1987 a 1988 a 95% para os de 1995 e 1996. Além disso, a sobrevida do enxerto de pâncreas teve melhora de 74 para 85% em 1 ano para esse mesmo intervalo de tempo; a sobrevida do enxerto renal teve melhora de 83 para 91%. Os transplantes de pâncreas solitários — seja transplantes de pâncreas isoladamente (PTA), seja após transplante renal (PAK) — constituem apenas uma pequena proporção do total de transplantes de pâncreas nos EUA. A sobrevida do enxerto do PTA ou PAK é pior em comparação com a do SPK. Os relatos iniciais verificaram, de maneira surpreendente, um substancial benefício da sobrevida nos transplantes de pâncreas e rim em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com DRT.

Chuahirun T *et al.*: Cigarette smoking exacerbation and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2004;327:57.

Gravidez e doença renal

Priya Anantharaman, MD,
Rebecca J. Schmidt, DO, e
Jean L. Holley, MD

ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS INDUZIDAS PELA GRAVIDEZ

1. Alterações anatômicas durante a gravidez

O tamanho dos rins aumenta em aproximadamente 1 cm durante a gravidez. Ocorre dilatação do sistema coletor urinário (cálculos renais, pelve e ureteres). Acredita-se que as influências hormonais e forças mecânicas sejam responsáveis pela dilatação ureteral já observada com apenas 6 semanas de gestação. Nos estágios mais avançados da gravidez, a compressão mecânica do ureter contra a abertura superior da pelve pode resultar em hidroureter e hidronefrose. A hidronefrose ocorre do lado direito em 90% dos casos devido à dextrorrotação do útero pelo cólon sigmoide.

Em raros casos, isso passa a constituir uma causa clinicamente significativa de uropatia obstrutiva. Os sistemas coletores dilatados podem conservar até 300 mL de urina, servindo, dessa maneira, de reservatório para bactérias. O trato urinário dilatado também propicia a estase urinária e aumenta o risco de pielonefrite em mulheres grávidas com bacteriúria assintomática.

2. Alterações fisiológicas durante a gravidez

As alterações fisiológicas renais caracterizam-se por pronunciada vasodilatação que leva a aumentos na taxa de filtração glomerular (TFG) e no fluxo plasmático renal (FPR). Essas alterações surgem inicialmente no primeiro trimestre, sendo observados aumentos máximos da TFG e FPR de 50% acima dos valores basais no final do primeiro trimestre. A fração de filtração (TFG/FPR) cai de modo significativo, indicando maior elevação do FPR efetivo. A produção de creatinina permanece inalterada durante a gravidez, porém ocorre o aumento da depuração de creatinina, resultando em níveis séricos mais baixos de creatinina; o valor normal da creatinina durante a gravidez é inferior a 0,8 mg/dL (ver o Quadro 55.1).

Ocorre maior excreção urinária de proteína, aminoácidos, ácido úrico, glicose e cálcio em consequência da TFG elevada. Por isso, a proteinúria durante a gravidez é considerada anormal quando ultrapassa 300 mg/dia em comparação com um

limite superior de normalidade de 150 mg/dia na população não grávida. A depuração do ácido úrico também aumenta durante a gravidez, e os níveis séricos de ácido úrico em gestantes não ultrapassam habitualmente 4,5 mg/dL no terceiro trimestre.

3. Alterações dos eletrólitos e do equilíbrio acidobásico

A gravidez está associada a significativas alterações no metabolismo da água. A osmolalidade do soro cai em 5 a 10 mOsm/kg em consequência de várias forças. O osmostato sérico é reajustado, conforme sugerido por uma resposta normal à carga hídrica e privação de água, apesar da osmolalidade sérica mais baixa. Ocorre uma redução nos limiares osmóticos para a sede e a liberação da arginina vasopressina (AVP). O maior catabolismo da AVP em consequência da liberação de vasopressinases placentárias leva ao desenvolvimento de diabetes insípido transitório que, em algumas mulheres, é grave o suficiente para exigir tratamento. A água corporal total aumenta em 6 a 8 L, cuja maior parte é extracelular. O volume plasmático aumenta durante toda a gravidez em 1,1 a 1,6 L, resultando em um volume plasmático de 4,7 a 5,2 L, ou seja, 30 a 50% superior ao das mulheres não grávidas. Esse aumento é acompanhado da retenção de 900 a 1.000 mEq de sódio, o que contribui para o discreto edema observado em algumas mulheres grávidas. A massa eritrocitária aumenta 20 a 30% acima dos valores basais no final da gravidez. O aumento proporcionalmente maior do volume intravascular em relação à massa eritrocitária resulta na anemia diluidora ou fisiológica da gravidez.

O nível sérico de sódio cai em 5 mEq/L devido ao reajuste do osmostato (Quadro 55.1). A hiponatremia durante a gravidez acompanha a maior liberação de gonadotropina coriônica humana (hCG), que parece mediar essas alterações através da liberação de relaxina. Os níveis séricos de potássio mostram-se normais apesar dos níveis séricos de aldosterona, talvez devido aos efeitos poupadores de potássio dos níveis elevados de progesterona na gravidez. Tais níveis estimulam a hiperventilação e causam alcalose respiratória leve, resultando em ligeira elevação do pH arterial e queda das concentrações plasmáticas de bicarbonato em cerca de 4 mEq/L. Os níveis séricos totais de cálcio caem

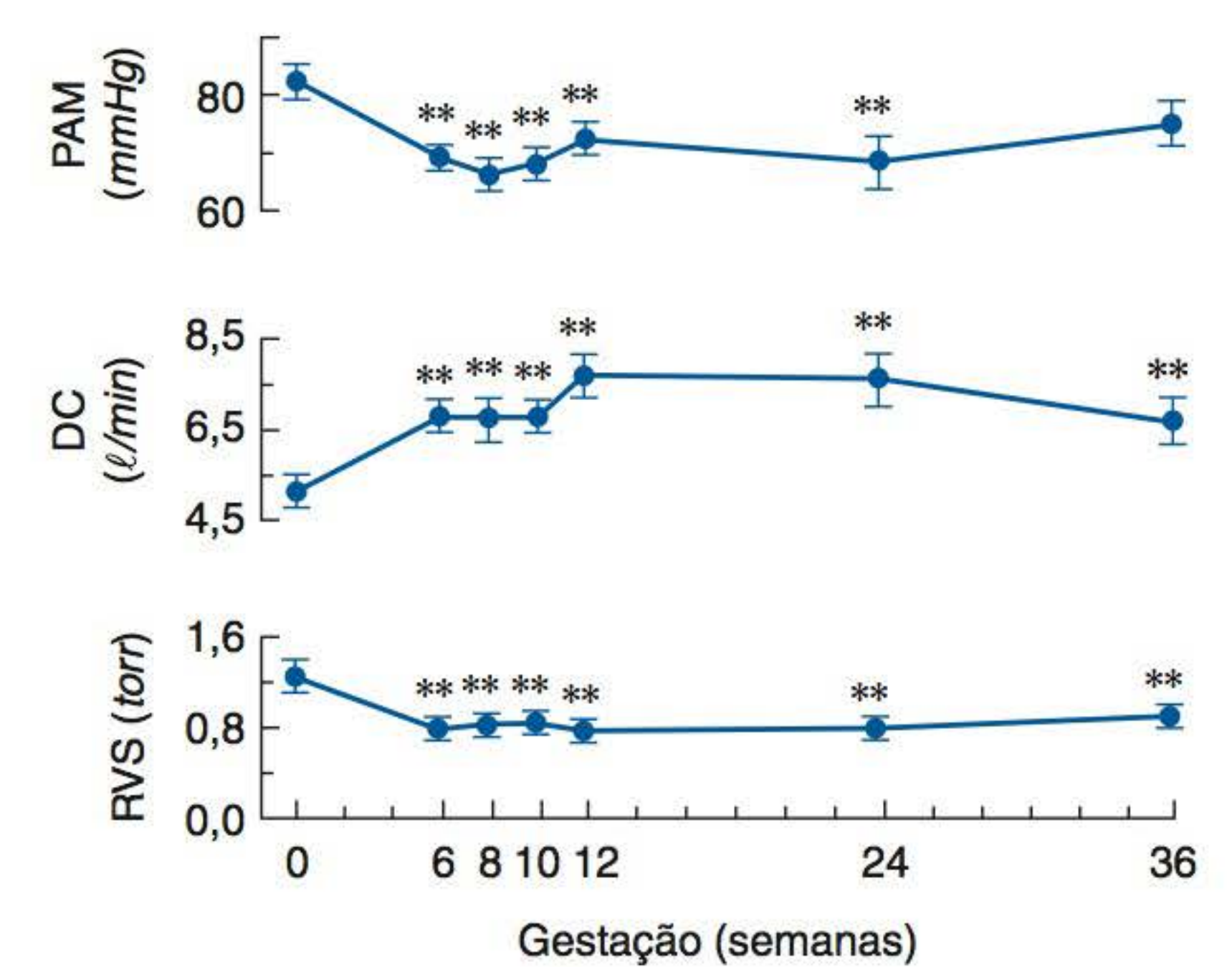
Quadro 55.1 Valores laboratoriais normais durante a gravidez

Ureia sanguínea, mg/dℓ	15 a 22
Creatinina (mg/dℓ)	0,3 e 0,6
Depuração da creatinina, mL/min	150 a 200
Ácido úrico (mg/dℓ)	3,2 a 4
Sódio (mEq/ℓ)	130 a 135
Proteína na urina de 24 h (mg)	< 300
pH arterial	7,4 a 7,45
Pco ₂ (mmHg)	27 a 32
HCO ₃ (mEq/ℓ)	18 a 21

durante a gravidez, porém o cálcio ionizado permanece normal. A produção renal e placentária acelerada de calcitriol leva a um aumento da absorção gastrointestinal de cálcio e à hipercalcúria absorptiva, com excreção urinária de cálcio de até 300 mg/dia. As concentrações séricas de paratormônio (PTH) ficam mais baixas do que o normal, em parte como resposta aos níveis séricos mais elevados de calcitriol.

4. Alterações hemodinâmicas durante a gravidez

São necessárias alterações profundas na fisiologia cardiovascular e hemodinâmica sistêmica para acomodar as demandas metabólicas maiores da gravidez normal. A gravidez é acompanhada de elevação do débito cardíaco bem como queda da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica (Figura 55.1). O débito cardíaco aumenta em 30 a 50% (1,8 ℓ/min)



▲ Fig. 55.1 Alterações hemodinâmicas sistêmicas durante o início da gravidez humana. A pressão arterial média (PAM) e o débito cardíaco (DC) aumentam de maneira significativa no início da gestação em associação a uma queda da resistência vascular sistêmica (RVS). (Modificada, com autorização, de Chapman AB et al.: Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. Kidney Int 1998;54:2056.)

acima dos valores de pré-gravidez. O aumento da pré-carga (devido ao maior volume sanguíneo), diminuição da pós-carga (em virtude da menor resistência vascular sistêmica) e aumento da frequência cardíaca materna são responsáveis pela elevação do débito cardíaco. O débito cardíaco em mulheres grávidas é significativamente afetado por mudanças de postura que comprometem a pré-carga através da compressão da veia cava inferior pelo útero grávido.

A queda da resistência vascular sistêmica (RVS) manifesta-se por uma queda da pressão arterial, que começa no final do primeiro trimestre. A pressão arterial cai para 10 mmHg abaixo do valor basal no segundo trimestre, declinando para um valor médio de 105/60 mmHg. No terceiro trimestre, a pressão arterial diastólica aumenta gradualmente para os valores não grávidos a termo. Os mecanismos subjacentes à queda da RVS e vasodilatação subsequente são a diminuição da responsividade vasopressora à angiotensina II e norepinefrina, maior produção dos fatores vasodilatadores prostaciclina e óxido nítrico, bem como diminuição da rigidez da aorta.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) mostra-se altamente ativado na gravidez humana normal. A atividade da renina plasmática (ARP) aumenta 4 vezes no primeiro trimestre e continua aumentando até aproximadamente 20 semanas de gestação. O aumento da ARP estimula a maior secreção de aldosterona. Acredita-se que a ativação do SRA seja secundária em resposta à vasodilatação e redução da pressão arterial.

EFEITO DA DOENÇA RENAL SOBRE A GRAVIDEZ

O Quadro 55.2 fornece um resumo das duas questões envolvidas na doença renal crônica/doença renal terminal (DRT) e a gravidez: os efeitos da doença renal sobre a gravidez (evolução, complicações e desfecho) e os efeitos da gravidez sobre a doença renal.

1. Infertilidade

▶ Considerações gerais

A gravidez não é comum nas mulheres submetidas à diálise. As taxas de fertilidade de pacientes com DRT são extremamente baixas e difíceis de quantificar de modo acurado. A doença renal crônica (DRC) também está associada à infertilidade.

Quadro 55.2 Relação entre a gravidez e a doença renal

Efeitos da gravidez sobre a doença renal	Efeitos da doença renal sobre a gravidez
Agravamento da proteinúria	Infertilidade
Perda da função renal	Parto prematuro
Hipertensão e pré-eclâmpsia	RCIU
	Diminuição da sobrevivência fetal
	Pré-eclâmpsia

RCIU, retardo do crescimento intrauterino.

► Achados clínicos

O ambiente dos hormônios reprodutivos em pacientes com DRT continua sendo um enigma. É comum observar níveis elevados de hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) bem como baixos níveis de testosterona livre em homens com DRT.

As mulheres com DRT apresentam habitualmente amenorreia ou ciclos menstruais irregulares. A frequência da menstruação em mulheres de idade reprodutiva com DRT é variável, situando-se entre 10 e 42%. É comum a ocorrência de ciclos anovulatórios, mesmo entre mulheres com DRT que menstruam. Diferente das portadoras de DRT, as mulheres na pré-menopausa com função renal normal apresentam ambos os componentes, tônico e cíclico, da secreção de gonadotropinas. O componente tônico é regulado através da secreção basal de gonadotropinas; o componente cíclico; pelo pico do LH na metade do ciclo e seus efeitos sobre o hipotálamo. A disfunção ovariana em mulheres submetidas à diálise caracteriza-se pela ausência da liberação cíclica de gonadotropinas presumivelmente de origem hipotalâmica. A menopausa tende a ocorrer mais cedo em mulheres submetidas à diálise.

Os níveis de prolactina ficam elevados tanto em homens quanto em mulheres tratados com diálise devido à maior produção e redução da depuração renal. Ocorre hiperprolactinemia em um número notavelmente alto de mulheres sob hemodiálise (70 a 90%) e na maioria dos pacientes submetidos à diálise peritoneal. Tendo em vista todos esses fatores, a concepção bem-sucedida é rara em pacientes sob diálise. A gravidez é mais comum em mulheres submetidas a transplante renal e nas com doença renal crônica.

Holley JL: The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Renal Replac Ther* 2004;11:337. [PMID: 15492969]

2. Consequências sobre o feto

► Considerações gerais

Não obstante as dificuldades de concepção, as gestações bem-sucedidas em pacientes que dependem de diálise são raras: de 115 gestações relatadas pela European Dialysis and Transplant Association, 23% chegaram a termo. As consequências sobre o feto melhoraram com o passar do tempo: nos EUA, a porcentagem de gestações com sobrevivência do feto era de 21% antes de 1990 e passou para 52% de 1990 a 1991. O registro norte-americano de gravidez em pacientes submetidas à diálise relatou que 42% das gestações resultaram em sobrevivência do feto, 7,5% em morte neonatal, 6% em natimorto, 32% em aborto espontâneo e 10,5% em aborto terapêutico. Apenas 12% dos abortos terapêuticos foram realizados devido a complicações da gravidez. As mulheres que iniciaram a diálise durante a gravidez, conceberam próximo ao momento de necessidade de diálise ou sofreram rápido declínio da função renal durante a gravidez apresentaram uma taxa de sobrevivência do feto razoavelmente boa (73,6%) em comparação com a das mulheres que conceberam após iniciar a diálise (sobvivência do feto de 40%).

► Complicações

A. Prematuridade

A prematuridade e os bebês com baixo peso ao nascer são, infelizmente, a regra. Em sua maioria, os partos de mulheres que concebem enquanto estão submetidas à diálise são prematuros (idade gestacional média de 32,4 semanas), e 36% desses lactentes pesam menos de 1.500 g ao nascimento. Os problemas clínicos e de desenvolvimento a longo prazo também são comuns nessas crianças, devendo-se mais à prematuridade e baixo peso ao nascer do que ao ambiente intrauterino azotêmico.

B. Poli-hidrâmnio

O poli-hidrâmnio, que pode precipitar o trabalho de parto prematuro e complicações pós-parto no lactente, constitui importante complicação fetal durante a gravidez de mulheres com DRC. Acredita-se que seja o resultado de um aumento da diurese fetal em resposta aos elevados níveis sanguíneos de ureia maternos. A azotemia fetal resultante regride rapidamente depois do parto, mas pode levar à depleção de volume e desequilíbrio eletrolítico em consequência da diurese osmótica.

► Tratamento

A conduta obstétrica em relação a esses lactentes consiste em prevenção do trabalho de parto prematuro bem como vigilância apropriada do feto e escolha do momento do parto. As estratégias para a prevenção do trabalho de parto prematuro são o uso cauteloso de magnésio ou indometacina em mulheres com poli-hidrâmnio. Os níveis de magnésio devem ser rigorosamente monitorados para evitar a toxicidade e consequente desenvolvimento de angústia respiratória. A indometacina pode resultar em perda da função renal residual e hiperpotassemia, exigindo o início da diálise ou aumento na dose de diálise. As perdas no segundo trimestre podem ser evitadas através da monitoração das pacientes em diálise para encurtamento cervical uterino ou incompetência cervical.

A escolha do momento do parto é controversa. Na maioria das pacientes em diálise, o trabalho de parto prematuro ou complicação obstétrica exigem um parto precoce. Alguns obstetras preferem um parto com 34 a 36 semanas se for possível demonstrar a maturidade pulmonar fetal. Em receptores de transplante e nas com DRC, o parto deve ser adiado até o início do trabalho de parto, contanto que as condições tanto maternas quanto fetais permaneçam ótimas. É necessária uma equipe multiprofissional de profissionais de saúde, consistindo em nefrologista, obstetra, perinatologista e provedores de diálise, para assegurar um cuidado ótimo da mulher grávida com DRC ou DRT.

EFEITOS DA GRAVIDEZ SOBRE A DOENÇA RENAL

► Considerações gerais

A gravidez pode influenciar a evolução da doença renal, sendo importante assinalar que as mulheres com DRC não apresentam o aumento normal da TFG associado à gravidez. De modo global,

o desfecho da gravidez é habitualmente favorável em mulheres com DRC leve, níveis séricos de creatinina inferiores a 1,4 mg/dL e pressão arterial normal no início da gravidez. Várias séries de casos sugerem que as mulheres que concebem com nível sérico de creatinina superior a 1,4 mg/dL sofrem deterioração mais rápida da função renal do que mulheres não grávidas com grau similar de função renal. Em um estudo de 82 gestações em 67 mulheres com níveis séricos de creatinina de 1,4 mg/dL no momento da concepção ou durante o primeiro trimestre de gravidez, 20% sofreram um declínio da função renal durante a gravidez, e 23% tiveram um declínio nas primeiras 6 semanas após o parto. Em 6 meses após o parto, 8% das mulheres recuperaram a função renal em seus valores basais, e 10% adicionais tiveram uma deterioração da função renal. As mulheres com nível de creatinina basal superior a 2 mg/dL exibiram a maior redução da função renal: 10% deste grupo tiveram rápida perda da função renal, evoluindo para a DRT em 1 ano após o parto. As mulheres com deterioração da função renal associada à gravidez respondem por cerca de 20% das mulheres que necessitam de diálise durante a gravidez. As complicações obstétricas consistem em elevada taxa de parto prematuro (59%) e retardo do crescimento fetal (37%). A taxa de sobrevivência do feto foi de 93%.

► Complicações

A proteinúria aumenta habitualmente em mulheres grávidas com DRC. A hipertensão ocorre ou é exacerbada na maioria das mulheres com doença renal subjacente, exigindo comumente o uso de medicamentos anti-hipertensivos. O Registry of Pregnancy in Dialysis Patients relatou que 79% das gestantes com DRT estavam hipertensas e que 48% apresentaram uma pressão arterial superior a 170/110 mmHg durante a gravidez. Em mulheres com DRC moderada a grave, a frequência de hipertensão aumentou de 28% em condições basais para 48% no terceiro trimestre. A mortalidade materna, apesar de rara, certamente tem sido relatada.

A doença renal que se desenvolve durante a gravidez costuma ser decorrente da glomerulonefrite de início recente, nefrite lúpica, nefrite intersticial ou insuficiência renal aguda. A avaliação da doença renal durante a gravidez envolve a determinação da função renal, testes sorológicos e ultrassonografia (US). A biópsia renal raramente é realizada, devendo ser reservada para a deterioração inexplicada da função renal ou síndrome nefrítica grave; não tem nenhum papel na gestação com mais de 32 semanas.

1. Nefropatia diabética e gravidez

► Considerações gerais e complicações

A gravidez em mulheres com diabetes melito é relativamente comum. A nefropatia diabética (excreção urinária de albumina superior a 300 mg/dia) por ocasião da concepção constitui um significativo fator de risco de morbidade e mortalidade perinatais. A pré-eclâmpsia superposta à nefropatia diabética aumenta o risco de parto prematuro e retardo do crescimento intrauterino.

Entre as mulheres com diabetes gestacional, a prevalência da pré-eclâmpsia é de 10 a 20%. A frequência da pré-eclâmpsia é

maior com a gravidade crescente do diabetes e em mulheres com proteinúria na concepção. A incidência de parto prematuro pode atingir 30% em mulheres com pré-eclâmpsia. As mulheres diabéticas com microalbuminúria (excreção urinária de albumina de 30 a 300 mg/dia) também tende a desenvolver pré-eclâmpsia, um risco semelhante ao das mulheres com nefropatia diabética. A pré-eclâmpsia também aumenta substancialmente a prevalência do parto prematuro.

Os relatos preliminares sugeriram que a gravidez exerce pouco efeito sobre a progressão a longo prazo da nefropatia diabética, porém os relatos recentes os contradizem. A evolução da doença renal é acelerada em 45% das mulheres grávidas com nefropatia diabética. Na maioria dessas gestações (71%), verifica-se significativa elevação da pressão arterial e proteinúria maternas com síndrome nefrótica. O peso ao nascimento correlaciona-se com a idade gestacional e função renal materna: 71% dos recém-nascidos são com peso apropriado à idade gestacional, 16% são pequenos, e 13% grandes para a idade gestacional. História de controle estrito da glicemia, excreção urinária de albumina inferior a 500 mg/dia e terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) antes da gravidez têm sido associadas a prolongado efeito protetor sobre a função renal materna bem como a desfechos mais favoráveis da gravidez.

2. Gravidez e síndrome do anticorpo antifosfolípido

► Considerações gerais

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença frequentemente observada em mulheres de idade fértil. Os sinais de LES ativo no início da gravidez indicam uma evolução perigosa. A exemplo de outras nefropatias, a hipertensão e níveis elevados de creatinina aumentam o risco de complicações. A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) pode ser primária ou secundária. A SAF secundária está associada ao LES, outras doenças vasculares do colágeno e neoplasia maligna. A SAF está associada a trombose arterial e/ou venosa, bem como perda fetal recorrente, particularmente no segundo trimestre, sendo habitualmente acompanhada de trombocitopenia leve a moderada e títulos elevados de anticorpos antifosfolípido (aFL). Os aFL — anticorpos anticardiolipina dos sorotipos IgG ou IgM, ou o anticoagulante lúpico — ligam as síndromes aparentemente distintas de aborto recorrente com trombose espontânea, sugerindo que a placenta e os vasos sanguíneos sistêmicos podem constituir, de algum modo, os alvos de autoanticorpos com especificidade antifosfolípido similar. Os critérios de classificação primária para a SAF estão descritos no Quadro 55.3. Esta classificação de perda da gravidez reconhece que um nascimento vivo prematuro, acompanhado de pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária grave, é comparável a uma perda fetal no final da gravidez.

► Prevenção

O aconselhamento pré-concepcional e rigorosa monitoração materno-fetal são recomendados durante toda a gravidez de mulheres aFL-positivas. As recomendações para tratamento profilático são controversas e específicas das histórias clínicas e

Quadro 55.3 Critérios de classificação preliminares da SAF¹**Critérios clínicos****Trombose vascular**

1. Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos em qualquer tecido ou órgão
2. Trombose confirmada por exame de imagem ou por Doppler, ou histopatologia, com exceção da trombose venosa superficial
3. Para confirmação histopatológica, deve haver trombose sem evidência significativa de inflamação na parede do vaso

Morbidade durante a gravidez

1. Uma ou mais mortes inexplicadas de feto morfologicamente normal a partir da décima semana de gestação, com morfologia fetal normal documentada por US ou exame direto do feto
2. Ou um ou mais nascimentos prematuros de recém-nascido morfologicamente normal com 34 semanas de gestação ou antes devido à pré-eclâmpsia grave ou insuficiência placentária grave
3. Ou três ou mais abortos espontâneos consecutivos inexplicados antes da décima semana de gestação, com exclusão de anormalidades anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas

Critérios laboratoriais

1. Anticorpo anticardiolipina do isótipo IgG e/ou IgM no sangue, presente em títulos médios ou altos, em pelo menos duas ocasiões, a intervalo de pelo menos 6 semanas, determinado por ELISA-padrão para os anticorpos anticardiolipina dependentes da β_2 -glicoproteína I.
2. Ou anticoagulante lúpico presente no plasma, em duas ou mais ocasiões, a intervalo de pelo menos 6 semanas, detectado de acordo com as diretrizes da International Society on Thrombosis and Hemostasis

¹A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) definida será considerada presente se pelo menos um dos critérios clínicos e um dos critérios laboratoriais forem preenchidos.

Modificado, com autorização, de Derksen RHW et al.: Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1028.

obstétrica de uma mulher. Recomenda-se a combinação de ácido acetilsalicílico e terapia com heparina. A varfarina é contraindicada durante a gravidez (Quadro 55.4), mas pode ser utilizada no período pós-parto. Tanto a heparina quanto a varfarina são seguras para as mães que amamentam. A síndrome do anticorpo antifosfolípido primária e síndrome de anticorpo antifosfolípido com LES são tratadas de modo semelhante.

► Complicações

As complicações maternas são trombozes arterial e venosa, microangiopatia trombótica e maior risco de pré-eclâmpsia (18 a 50%). Foi relatada associação entre a pré-eclâmpsia grave e o aFL. O anticoagulante lúpico constitui um forte preditor de evento trombótico associado à gravidez, mas o anticorpo anticardiolipina é menos preditivo. Um evento trombótico pregresso representa forte risco, e história pregressa de retardo do

crescimento intrauterino (RCIU) ou morte fetal prediz a possibilidade de RCIU durante a gravidez atual. As taxas de sobrevivência de recém-nascidos de mães aFL-positivas são de 62 a 84%. Foram relatadas altas taxas de prematuridade (37 a 43%), sofrimento fetal (50%) e RCIU (30%).

Derksen RHW et al.: Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1028. [PMID: 15077285]

TRATAMENTO DAS MULHERES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA ANTES E DURANTE A GRAVIDEZ**► Prevenção**

O aconselhamento pré-concepcional é importante aos pacientes com DRC, após transplante renal e em diálise. Os IECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) são contraindicados durante a gravidez (Quadro 55.4). Os IECA e BRA rompem a perfusão vascular fetal e função renal, estando associados a oligoidrâmnio, disfunção renal grave do feto, retardo do crescimento fetal, hipoplasia pulmonar, contraturas dos membros e hipoplasia do calvário mediada pela supressão do sistema renina-angiotensina fetal. Os estudos realizados não mostraram quaisquer efeitos adversos da exposição a IECA/BRA no primeiro trimestre de gravidez. Por conseguinte, a exposição inadvertida a IECA/BRA no primeiro trimestre pode não justificar a interrupção da gravidez. Além disso, as mulheres com DRC, não fazendo uso de IECA/BRA, não precisam ser aconselhadas a interromper a medicação antes da concepção planejada, contanto que haja alguma segurança de que a gravidez possa ser diagnosticada prontamente e o IECA/BRA interrompido nesta ocasião.

Alwan S et al.: Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:123. [PMID: 15669052]

1. Diálise e gravidez**► Considerações gerais**

O diagnóstico de gravidez pode ser difícil em pacientes em diálise. Os resultados dos testes de gravidez na urina não são confiáveis mesmo em pacientes que não apresentam anúria. Os níveis de hCG podem se mostrar ligeiramente elevados até em pacientes não grávidas submetidas à diálise; por esse motivo, pode ser necessário confirmar a gravidez por US.

Não há evidências sugerindo que os resultados fetais ou maternos sejam influenciados pela modalidade de diálise. Os métodos habituais na seleção de modalidade de diálise poderão ser empregados se a diálise for iniciada durante a gravidez. Teoricamente, a diálise peritonial tem a vantagem de ultrafiltração gradual e depuração dos solutos, porém pode ser relativamente contraindicada para os pacientes com diabetes gestacional devido à possibilidade de hiperglicemia induzida pelo dialisado.

Quadro 55.4 Medicamentos durante a gravidez

Medicamento	Segurança	Comentários
Medicamentos comuns na DRC/DRT		
1. Eritropoietina	Uso seguro	Dados limitados
2. Ferro	Uso seguro	Recomenda-se o ferro intravenoso em baixa dose
3. Vitamina D	Amplamente utilizada	Dados limitados
4. Heparina	Uso seguro	Minimizar a dose de heparina
5. Varfarina	Não segura	Teratogênica
Medicamentos comuns no transplante renal		
1. Prednisona	Uso seguro	Insuficiência suprarrenal fetal
2. Ciclosporina	Uso seguro	RCIU
3. Tacrolimo	Não seguro para uso	RCIU grave, insuficiência renal e hiperpotassemia
4. Micofenolato de mofetila	Não seguro para uso	Teratogênico em animais
5. Azatioprina	Amplamente utilizada	Neutropenia fetal, teratogênica em altas doses
6. Anticorpos policlonais e OKT3	Não seguros para uso	Dados muito limitados
Medicamentos comuns na hipertensão		
1. Inibidores da ECA e BRA	Não seguros para uso	Oligoidrâmnio, hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas fetais
2. Diuréticos	Não seguros para uso	Depleção do volume materno; trombocitopenia, anemia hemolítica, icterícia fetais
3. Betabloqueadores	Não seguros para uso	Bradicardia, hipoglicemia e angústia respiratória fetais
4. Labetalol	Amplamente utilizado	Dados limitados
5. Alfametildopa	Uso seguro	O acompanhamento a longo prazo limitado não mostra problema de desenvolvimento em crianças
6. Clonidina	Não seguro para uso	Dados limitados
7. Bloqueadores dos canais de cálcio	Uso seguro	Potencializam o efeito hipotensor do magnésio; limitar o uso à hipertensão refratária
8. Hidralazina	Uso seguro	Administrada por via intravenosa para a hipertensão grave aguda

DRC, doença renal crônica; DRT, doença renal terminal; RCIU, retardo do crescimento intrauterino; ECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueadores dos receptores de angiotensina.

► Tratamento

A. Prescrição da diálise

A dose de diálise é uma consideração importante em pacientes grávidas, visto que a diálise intensiva resulta em período prolongado de gestação, melhora da sobrevida do lactente e menor número de complicações maternas. Recomenda-se uma dose cumulativa semanal de diálise de mais de 20 h por semana. O Registry for Pregnancy in Dialysis Patients relatou melhora do resultado da gravidez em pacientes que conceberam antes do início da terapia com diálise, sugerindo que a função renal

residual e maior depuração das toxinas urêmicas contribuem para resultados melhores. Tais mulheres apresentaram menores taxas de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal do que as que conceberam após o início da diálise. Além disso, tiveram menor incidência de poli-hidrâmnio e risco reduzido de hipotensão intradialítica.

A hemodiálise intensiva pode ser obtida através de diálise diária ou hemodiálise noturna. As modificações apropriadas no banho de diálise consistem em alto conteúdo de potássio bem como baixo conteúdo de cálcio e bicarbonato. Seções diárias de diálise (5 a 6 dias/semana) também permitem uma ultrafiltração

uniforme e evitam alterações hemodinâmicas rápidas durante o tratamento. As pacientes com hipertensão podem necessitar de ultrafiltração intensiva, o que pode contribuir para a hipotensão intradialítica. Em virtude do esperado aumento do volume plasmático durante a gravidez, deve-se dispensar cuidadosa atenção à alteração do peso seco da paciente grávida em diálise. As pacientes submetidas à diálise peritoneal que não conseguem tolerar trocas de grandes volumes podem necessitar de trocas mais frequentes. Para obter uma adequação da diálise, pode ser preciso uma combinação de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) diurna e diálise peritoneal cíclica contínua (DPCC) noturna. A heparina pode ser utilizada com segurança para anticoagulação durante a hemodiálise, visto que não atravessa a placenta, não sendo por isso, teratogênica (Quadro 55.4).

B. Anemia

A anemia da doença renal tende a se agravar em pacientes submetidas à hemodiálise durante a gravidez. A hemoglobina inferior a 8 g/dL representa significativo risco para o feto. A eritropoietina é segura durante a gravidez, e não há relatos de teratogenicidade. As necessidades de eritropoietina aumentam em 50 a 100% durante a gravidez em pacientes submetidas à hemodiálise. A deficiência de ferro também é comum durante a gravidez, sem, com frequência, prescritos suplementos de ferro oral. O ferro intravenoso pode causar toxicidade aguda no feto, razão pela qual são recomendadas pequenas doses se for obtida uma resposta insatisfatória aos agentes orais.

C. Nutrição

É preciso aumentar o aporte de proteína para atender às necessidades da gravidez. Contudo, a obtenção de um aporte adequado de proteínas pode ser particularmente difícil em pacientes submetidas à diálise peritoneal. O aporte de potássio também precisará ser aumentado, particularmente se a diálise for realizada em 5 ou 6 dias por semana. As vitaminas hidrossolúveis, como o ácido fólico, deverão ser dosadas para atender à maior demanda às perdas durante a diálise.

Holley JL, Reddy SS: Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. *Semin Dial* 2003;16:384. [PMID: 12969392]

Shemin D: Dialysis in pregnant women with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16:379. [PMID: 12969390]

2. Gravidez após transplante renal

► Considerações gerais

A fertilidade é habitualmente restaurada após transplante renal. A incidência de gravidez pode atingir até 12% em receptoras de transplante em idade fértil; 90% destas gestações são bem-sucedidas, vencida a barreira do primeiro trimestre, se o nível de creatinina pré-concepcional consistir em 1,5 mg/dL ou mais.

As mulheres com boa função do enxerto costumam apresentar um aumento fisiológico da TFG durante a gravidez. Os efeitos a curto prazo da hiperfiltração glomerular podem manifestar-se

na forma de proteinúria, porém a excreção urinária de proteína costuma retornar aos seus valores basais 3 meses após o parto. Entretanto, a ocorrência de proteinúria no primeiro trimestre de gravidez indica doença renal subjacente que pode agravar-se durante a gestação, particularmente no contexto de hipertensão não controlada. Do ponto de vista imunológico, o risco de rejeição aguda durante a gravidez não difere do esperado em mulheres não grávidas. Foram relatadas taxas de rejeição aguda de 3 a 9%.

► Achados clínicos

A. Pressão arterial em mulheres transplantadas grávidas

Em receptoras de transplante renal grávidas, a pressão arterial tende a aumentar depois de 20 semanas de gestação, dificultando a distinção entre hipertensão acelerada e pré-eclâmpsia. Os inibidores da calcineurina promovem hiperuricemia, de modo que os níveis elevados de ácido úrico constituem um marcador inadequado de pré-eclâmpsia em mulheres em uso de ciclosporina ou tacrolimo. Foram relatadas hipertensão e pré-eclâmpsia em 25 a 40% das gestações, sendo a incidência de pré-eclâmpsia 4 vezes maior em mulheres com transplante renal do que na população geral. Se houver hipertensão por ocasião da concepção, existirá um risco 5 vezes maior de agravamento da hipertensão ou de pré-eclâmpsia superposta.

B. Efeitos da gravidez sobre a função do aloenxerto

Tais efeitos são controvertidos. Alguns estudos de controle de casos sugerem que a gravidez não tem nenhum efeito adverso sobre a função do enxerto. Um estudo controlado relatou uma sobrevida precária do enxerto: 69% em 10 anos de acompanhamento em comparação com 100% no grupo de controle. O National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) relata uma taxa de rejeição de 11% e uma taxa de perda do enxerto de 7,5% em 2 anos em pacientes tratadas com ciclosporina. A maioria dos estudos sugere que os dois critérios que afetam mais profundamente a função renal a longo prazo são o nível sérico de creatinina por ocasião da concepção e o intervalo entre o transplante e a concepção. As pacientes com níveis séricos de creatinina inferiores a 1,5 mg/dL não apresentaram quaisquer efeitos renais adversos.

► Complicações

As complicações infecciosas representam um significativo problema para as mulheres grávidas com transplante renal. As infecções bacterianas ocorrem com maior incidência, e 40% das pacientes apresentam infecções do trato urinário (ITU). Por conseguinte, é necessário efetuar culturas de urina mensalmente, em pacientes grávidas com transplante renal. As infecções oportunistas também podem representar um risco para o feto. A reativação do citomegalovírus (CMV) durante a gravidez pode causar infecção no feto. Até 10% dos recém-nascidos com infecção congênita pelo CMV apresentam microcefalia, retardamento mental ou morte perinatal; 5 a 15% podem ter manifestações tardias, como surdez e incapacidade de aprendizagem. A eficácia do tratamento na prevenção da doença pelo CMV no feto não foi estabelecida, sendo o tratamento reservado para as infecções maternas graves.

A infecção pelo herpes simples durante a gravidez só é problemática quando ocorre próximo ao início do trabalho de parto. Pode-se administrar aciclovir com segurança nesta situação. A toxoplasmose na mãe pode resultar em infecção neonatal em 25 a 65% dos casos, devendo ser tratada com sulfadiazina e pirimetamina ou espiromicina, mesmo se a mãe não estiver gravemente doente. Pode ocorrer transmissão vertical da hepatite B ao feto, e 80% dos lactentes nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B tornam-se portadores. A imunoglobulina e vacina contra a hepatite B são efetivas na prevenção de 95% das infecções no recém-nascido. A hepatite C constitui um problema relativamente comum em pacientes submetidas à diálise e nas com transplante renal. Acredita-se que a transmissão vertical seja baixa, porém não existe abordagem satisfatória para a prevenção.

▶ Tratamento

Os efeitos dos agentes imunossupressores sobre os lactentes de mães com transplante renal durante a gravidez não foram estudados a longo prazo, e não se sabe se existe um aumento no risco de câncer infantil ou infertilidade (Quadro 55.4). A prednisona atravessa a placenta na forma de prednisolona, podendo causar insuficiência suprarrenal ou hipoplasia do timo em lactentes. Estes efeitos colaterais parecem ser mínimos quando a dose de prednisona é inferior a 15 mg/dia. A azatioprina é associada a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e mielossupressão no feto. Os inibidores da calcineurina foram associados a anormalidades congênitas, porém não exibiram nenhuma associação com maior risco de recém-nascidos pequenos para idade gestacional e de muito baixo peso ao nascer. O tacrolimo, em particular, é associado à anúria e hiperpotassemia neonatais (Quadro 55.4). Não existem dados sobre o uso do micofenolato de mofetila durante a gravidez. Os efeitos dos anticorpos policlonais sobre o feto também não são conhecidos. A gravidez em mulheres com doença renal exige uma abordagem de equipe multiprofissional, envolvendo um nefrologista, obstetra e pediatras para maximizar a probabilidade de bons resultados maternos e fetais.

Armenti VT *et al.*: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2003;123. [PMID: 15387104]

Stratta P *et al.*: Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. J Nephrol 2003;16:792. [PMID: 14736006]

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA DURANTE A GRAVIDEZ

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Elevação dos níveis sanguíneos de ureia e creatinina.
- ▶ Elementos da história que sugerem uma causa específica.
- ▶ Hemograma completo, contagem das plaquetas e provas de função hepática.
- ▶ Exame de urina, particularmente excreção urinária de proteína.

▶ Considerações gerais

A insuficiência renal aguda durante a gravidez é incomum, mas pode ser grave, exigindo diálise. Qualquer uma das causas da insuficiência renal aguda (IRA) observadas na população não grávida também pode ocorrer durante a gravidez, porém existem algumas etiologias específicas da IRA durante a gravidez que precisam ser consideradas. O estabelecimento do tipo de IRA em mulher grávida depende da história, particularmente do momento de ocorrência da insuficiência renal aguda em relação à gravidez (p. ex., no primeiro, segundo ou terceiro trimestre, ou pós-parto), a presença ou ausência de pré-eclâmpsia, os achados no exame de urina (particularmente proteinúria, leucócitos, hemácias) e as anormalidades laboratoriais associadas, particularmente anemia, contagem plaquetária, transaminases hepáticas e bilirrubina, além de exames de coagulação (tempos de protrombina e de tromboplastina parcial).

Como o volume plasmático se mostra maior durante a gravidez normal, os níveis de ureia e creatinina ficam mais baixos durante a gravidez do que em mulheres não grávidas (Quadro 55.1). Por conseguinte, durante a gravidez os níveis de creatinina superiores a 0,8 mg/dl e superiores a ureia 30 mg/dl são anormais e compatíveis com doença renal (aguda ou crônica).

1. Causas pré-renais ou hemodinâmicas da insuficiência renal aguda durante a gravidez

FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Elevação dos níveis de ureia e creatinina.
- ▶ História, exame físico e dados laboratoriais compatíveis com depleção de volume, sepse ou hemorragia.

▶ Considerações gerais

A hiperêmese da gravidez e hemorragia podem causar insuficiência renal aguda durante a gravidez, em consequência da depleção de volume. A IRA induzida por sepse na gravidez está mais frequentemente associada a aborto, particularmente nos países em desenvolvimento e nos países onde o aborto terapêutico é ilegal. A maioria dos casos de IRA pré-renal durante a gravidez ocorre no início da gestação. Assim como nas mulheres não grávidas, as causas pré-renais da IRA durante a gravidez podem evoluir para a necrose tubular aguda (NTA). A IRA pré-renal deve ser diferenciada da IRA pós-renal (obstrução) e intrínseca.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A história e exame físico sugerem a depleção de volume e/ou comprometimento hemodinâmico. O descolamento prematuro

da placenta pode preceder a hemorragia, estando também associado à necrose cortical.

B. Achados laboratoriais

A IRA pré-renal frequentemente pode ser acompanhada de evidências de função tubular renal intacta (baixas excreção de sódio, excreção fracionada de sódio e excreção fracionada de ureia urinária). Além disso, pode-se observar uma relação ureia:creatinina elevada.

► Tratamento e prognóstico

O tratamento da IRA pré-renal durante a gravidez consiste em corrigir a causa subjacente, isto é, proceder à repleção do volume ou sangue perdido e tratamento da sepse. Com o tratamento oportuno e apropriado, a IRA progressiva (NTA) pode ser evitada, com excelente probabilidade de completa recuperação da função renal.

Finkielman JD *et al.*: The clinical course of patients with septic abortion admitted to an intensive care unit. *Inten Care Med* 2004;30:1097. [PMID: 15007546]

2. Insuficiência renal aguda pós-renal durante a gravidez



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Elevação da ureia e creatinina em mulher grávida.
- Obstrução do trato urinário.

► Considerações gerais

A dilatação moderada do sistema coletor urinário é habitual durante a gravidez. Essa hidronefrose “funcional” costuma ser mais proeminente no lado direito, comumente com preservação da função renal normal. Em raros casos, poderá ocorrer IRA se o grau de obstrução for acentuado. Nestas situações, a função renal frequentemente se normalizará se a mulher for colocada em decúbito lateral (para aliviar a pressão uterina sobre os ureteres), confirmando, assim, o diagnóstico. Em alguns casos, a intervenção urológica ou o parto são necessários para aliviar a obstrução e levar à resolução da IRA.

3. Insuficiência renal aguda intrínseca durante a gravidez



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Elevação da ureia e creatinina.
- Exclusão das causas pré e pós-renais da IRA.

► Considerações gerais

Embora a maioria dos casos de pielonefrite durante a gravidez não resulte em IRA, a pielonefrite aguda pode provocá-la no decorrer da gravidez. Como ocorre na população de mulheres não grávidas, a NTA, a nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite também podem causar IRA em mulheres grávidas. Nesses casos, a história bem como os exames físico de urina levam habitualmente ao estabelecimento de tais diagnósticos. Entretanto, existem algumas causas da IRA observadas apenas durante a gravidez ou associadas principalmente à gravidez, como a IRA verificada com pré-eclâmpsia/eclâmpsia, esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG), microangiopatias trombóticas [síndrome hemolítico-urêmica (SHU), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome HELLP (hemólise com esfregaço sanguíneo microangiopático, níveis elevados de enzimas hepáticas e baixa contagem das plaquetas)] além de necrose cortical.

4. Insuficiência renal aguda associada à pré-eclâmpsia/eclâmpsia



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Desenvolve-se no final do terceiro trimestre.
- Não ocorre pré-eclâmpsia antes de 20 semanas de gestação.
- Pré-eclâmpsia (hipertensão, edema e proteinúria).

► Considerações gerais

A função renal mostra-se habitualmente normal ou quase normal em mulheres com pré-eclâmpsia, a não ser que ocorra instabilidade hemodinâmica com sangramento excessivo ou coagulação intravascular disseminada (CID). Podem ser observados graus leves de disfunção renal na pré-eclâmpsia, provavelmente devido à redução da permeabilidade glomerular. O parto resulta habitualmente em resolução da pré-eclâmpsia em 24 a 48 h. A pré-eclâmpsia grave também pode ocorrer com IRA microangiopática trombótica (ver adiante e na seção sobre pré-eclâmpsia/ eclâmpsia).

5. Microangiopatias trombóticas



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- Trombocitopenia.
- Anemia microangiopática.
- Tempo de protrombina normal.
- Função renal anormal.
- Em geral, ocorrem no final da gravidez ou no período pós-parto inicial.

► Considerações gerais

Pode ser difícil estabelecer um diagnóstico específico quando a IRA associada à trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática ocorre no final da gravidez. Além da PTT e SHU, a pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP, podem causar IRA em consequência da microangiopatia trombótica. Embora a PTT e SHU sejam consideradas entidades distintas, visto que suas apresentações clínicas são frequentemente indistinguíveis, é mais apropriado considerá-las como parte do espectro de uma doença. É importante diferenciar a pré-eclâmpsia grave ou síndrome HELLP da PTT-SHU por motivos tanto terapêuticos quanto prognósticos. As características diferenciais mais úteis são o momento de início da IRA bem como a pressão arterial e excreção urinária de proteína durante a gravidez.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

A pré-eclâmpsia grave é mais comum do que a PTT-SHU, manifestando-se habitualmente com proteinúria, hipertensão e edema em uma fase avançada da gravidez. Com frequência, a PTT-SHU ocorre no período pós-parto, sem história pregressa de hipertensão ou proteinúria associada à gravidez. Quando a PTT-SHU ocorre antes do parto, frequentemente surge no início do segundo trimestre ou mesmo durante o primeiro trimestre. É importante assinalar que, diferente da PTT-SHU, a IRA com pré-eclâmpsia e síndrome HELLP desaparece habitualmente com o parto.

B. Achados laboratoriais

A trombocitopenia e anemia microangiopática constituem os principais achados. Pode haver a elevação das enzimas hepáticas na PTT-SHU; entretanto, se os níveis estiverem extremamente altos, deverão sugerir a presença da síndrome HELLP (Figura 55.2). Em geral, os pacientes com PTT apresentam níveis plasmáticos muito baixos de ADAMTS13, e a síndrome HELLP está associada a níveis apenas leve a moderadamente baixos de ADAMTS13.

► Diagnóstico diferencial

Além da pré-eclâmpsia grave e síndrome HELLP, a IRA que ocorre no final da gravidez também pode estar associada à EHAG, CID com sepse, hemorragia ou catástrofe obstétrica (p. ex., descolamento prematuro da placenta). O diagnóstico diferencial também pode incluir a NTA grave e necrose cortical. Na maioria dos casos, a história clínica e os achados laboratoriais reduzem as possibilidades de diagnóstico.

► Tratamento

O tratamento ideal da PTT-SHU durante a gravidez é o mesmo do que o das mulheres não grávidas. A infusão de plasma com ou sem troca de plasma constitui a base do tratamento, melhorando significativamente a taxa de mortalidade. A terapia renal substitutiva pode ser necessária conforme as circunstâncias clínicas. O tratamento da síndrome HELLP é mais controverso, embora o parto seja claramente indicado. Alguns dos resultados laboratoriais anormais podem piorar transitoriamente depois do parto; entretanto, costumam se normalizar 1 semana após o parto.

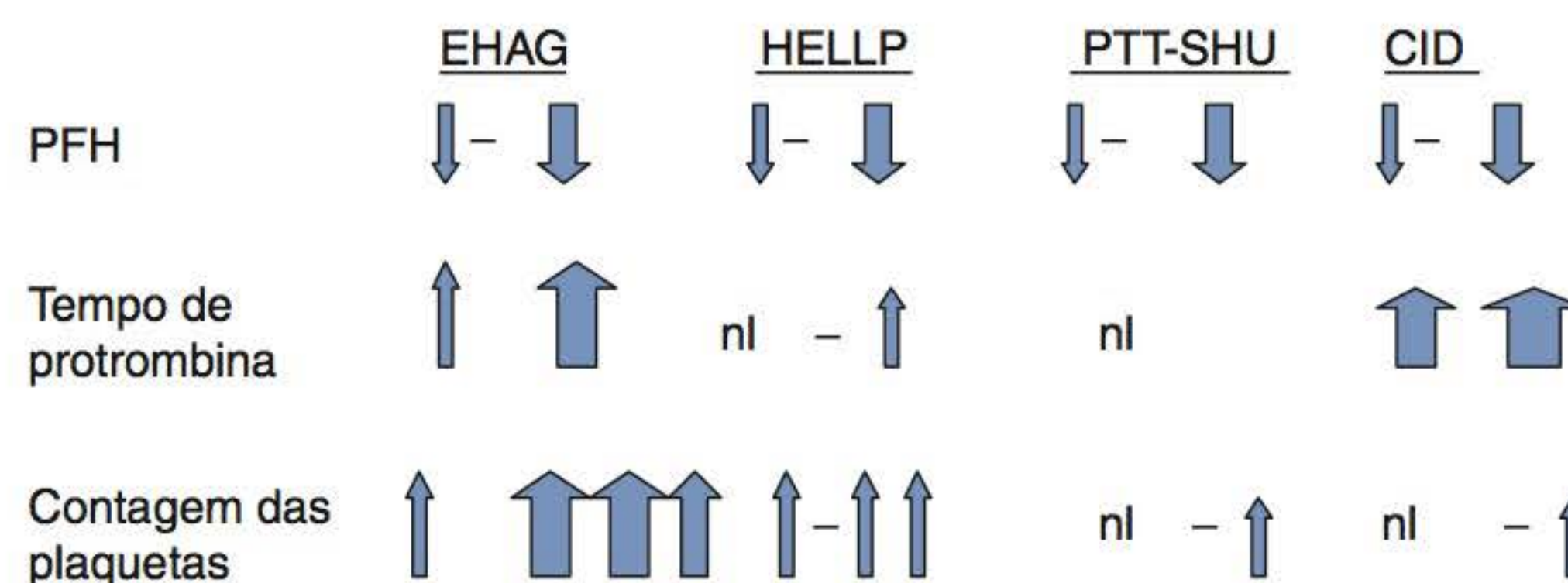
► Prognóstico

Antes do uso da troca de plasma, a taxa de mortalidade da PTT-SHU associada à gravidez aproximava-se de 90%. Hoje, com o tratamento apropriado, houve melhora da taxa de mortalidade, embora significativa proporção de mulheres possa apresentar DRC ou, com menos frequência, DRT exigindo diálise.

George JN: The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003;10:339. [PMID: 12913787]

Lattuada A *et al.*: Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica* 2003;88:1029. [PMID: 12969811]

Vesely SK *et al.*: Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004;44:1149. [PMID: 15265118]



▲ **Fig. 55.2** Valores laboratoriais na IRA devido à microangiopatia trombótica e CID. EHAG, esteatose hepática aguda da gravidez; HELLP, síndrome de hemólise com elevação das enzimas hepáticas e baixa contagem das plaquetas; PTT-SHU, púrpura trombocitopênica trombótica-síndrome hemolítico-urêmica; CID, coagulação intravascular disseminada; PFH, provas de função hepática.

6. Esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG)



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Icterícia e disfunção hepática.
- ▶ Ocorre no final da gravidez ou início do puerpério.
- ▶ Habitualmente, verificam-se distúrbios da coagulação simultâneos.
- ▶ A biopsia hepática é diagnóstica.

▶ Considerações gerais

A EHAG caracteriza-se por infiltração gordurosa microvesicular dos hepatócitos sem necrose ou inflamação. Esse distúrbio é exclusivo da gravidez humana e relativamente incomum, ocorrendo em 1 em cada 7.000 a 16.000 partos. Em geral, verifica-se no final da gravidez, próximo ao termo. Algumas pacientes podem apresentar EHAG depois do parto.

▶ Patogenia

À semelhança da síndrome de Reye, observa-se infiltração gordurosa microvesicular histologicamente na EHAG. As mulheres acometidas podem apresentar uma deficiência enzimática hereditária na betaoxidação dos ácidos graxos que predispõe à EHAG. O acúmulo de metabólitos 3-hidroxiacil de cadeia longa produzidos pelo feto ou placenta é tóxico para o fígado materno, podendo constituir a causa da doença.

▶ Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

As mulheres com EHAG frequentemente apresentam náuseas, vômitos, dor abdominal, letargia, icterícia, cefaleia, sangramento ou alteração do estado mental devido à encefalopatia hepática. Todavia, em algumas pacientes, os resultados das provas hepáticas incidentalmente elevados levam ao diagnóstico.

B. Achados laboratoriais

Ver a Figura 55.2. São obtidas provas de função hepática anormais com elevação modesta a grave das aminotransferases. A contagem das plaquetas mostra-se normal, a não ser que tenha ocorrido progressão para a CID. Nesses casos, os níveis de anti-trombina III encontram-se baixos. Nos casos graves de EHAG, podem ocorrer elevações da amônia bem como hipoglicemia profunda. Verifica-se IRA em até 60% dos casos.

C. Exames de imagem

São principalmente realizados para excluir o infarto hepático ou hematoma. Pode-se observar gordura na US ou TC do fígado, embora raramente diagnóstica.

D. Exames especiais

A biopsia hepática é diagnóstica, revelando palidez pericentral com desorganização lobular e vacuolização dos hepatócitos da zona central. Podem-se efetuar colorações especiais para identificar a gordura microvesicular. Devido à coagulopatia que acompanha a EHAG, a biopsia hepática está associada a um alto risco de sangramento, sendo reservada para os casos de dúvida do diagnóstico e/ou retardo do tratamento.

▶ Diagnóstico diferencial

As possibilidades diagnósticas consistem em IRA associada à pré-eclâmpsia grave, síndrome HELLP e microangiopatias trombóticas (Figura 55.2). Devem-se excluir o infarto ou hematoma hepáticos, ou, ainda, as outras causas da insuficiência hepática aguda.

▶ Tratamento

Consiste no parto após estabilização. Em geral, há necessidade de terapia de suporte, podendo incluir monitoração em UTI. A infusão de glicose e reversão da coagulopatia associada são habitualmente necessárias.

▶ Prognóstico

Hoje, a maioria das mulheres recupera-se sem quaisquer sequelas; entretanto, foi relatada uma taxa de mortalidade de 10%. A EHAG pode sofrer recidiva em gestações subsequentes. Um em cada quatro bebês nascidos de mães com EHAG apresenta um distúrbio hereditário de deficiência da 3-hidroxiacil CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD). Quando submetidos a estresse, estes bebês correm risco de hipoglicemia não cetótica fatal. Além disso, algumas formas de deficiência da LCHAD estão associadas à cardiomiopatia dilatada neonatal ou neuro-miopia progressiva.

7. Necrose cortical



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Observada com complicações da gravidez, como, por exemplo, descolamento prematuro da placenta, placenta anterior, embolia por líquido amniótico e morte intrauterina prolongada.
- ▶ Habitualmente associada à isquemia renal grave e/ou CID.
- ▶ Início abrupto de oligúria ou anúria.
- ▶ Com frequência, tríade de anúria, hematúria macroscópica e dor no flanco.

▶ Considerações gerais

A necrose cortical bilateral é uma causa incomum da IRA; entretanto, quando observada, ocorre frequentemente no contexto

obstétrico. Em geral, surge após uma complicação da gravidez e está associada à CID e/ou comprometimento grave do fluxo sanguíneo renal. A necrose cortical é habitualmente um diagnóstico clínico, sendo confirmada radiologicamente pelo achado de áreas hipoeoicas ou hipodensas do córtex renal na US ou TC. Pode-se observar calcificação renal em uma radiografia simples, em 1 a 2 meses após o evento. Não existe tratamento para a necrose cortical, e muitas mulheres necessitam de diálise crônica; 20 a 40% podem ter alguma recuperação da função renal e apresentam DRC. A maioria das mulheres com IRA devido à necrose cortical permanece dependente de diálise.

PRÉ-ECLÂMPسيا E ECLÂMPسيا



FUNDAMENTOS DO DIAGNÓSTICO

- ▶ Pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg.
- ▶ A proteinúria pode estar na faixa nefrótica.
- ▶ Eclâmpسيا (convulsão do tipo grande mal em mulher grávida com pré-eclâmpسيا).

▶ Considerações gerais

A pré-eclâmpسيا é definida como o início recente de hipertensão e proteinúria em mulher grávida depois de 20 semanas de gestação. Uma elevação significativa da pressão arterial em mulher anteriormente normotensa durante a gravidez deve levantar a suspeita do diagnóstico. Uma proteinúria de mais de 300 mg em um período de 24 h é anormal durante a gravidez, devendo levantar a possibilidade de pré-eclâmpسيا.

A pré-eclâmpسيا é observada em 3 a 14% das gestações. A maioria dos casos é leve, e um número muito pequeno de casos ocorre em mulheres grávidas com menos de 34 semanas de gestação. Por motivos ainda não esclarecidos, as mulheres primíparas com menos de 20 anos correm maior risco de desenvolver pré-eclâmpسيا. Muitos fatores são reconhecidos como fatores de risco para a pré-eclâmpسيا, tais como pressão arterial mais alta no início da gravidez, grande tamanho corporal materno, hipertensão preexistente, síndrome do anticorpo antifosfolípideo, idade materna avançada (mais de 35 a 40 anos), diabetes preexistente, múltiplas gestações e doença vascular ou reumatológica. Uma história familiar de pré-eclâmpسيا aumenta o risco em 2 a 5 vezes, e estudos recentes sugerem que um fator genético paterno também poderia contribuir para a placentação defeituosa e a evolução subsequente para a pré-eclâmpسيا.

A eclâmpسيا é reconhecida pelo início recente de convulsões do tipo grande mal em mulher grávida com pré-eclâmpسيا; desenvolve-se em 2 e 0,5% das mulheres com pré-eclâmpسيا grave e leve, respectivamente, sendo mais comum em mulheres nulíparas não brancas de baixo nível socioeconômico. As convulsões da eclâmpسيا são de curta duração e não resultam em

déficit neurológico. A causa das convulsões eclâmpticas não é conhecida.

▶ Patogenia

A placentação anormal, isquemia da placenta e disfunção endotelial desempenham papéis sustentadores e integrados na patogenia da pré-eclâmpسيا. A invasão trofoblástica anormal do endotélio e das artérias espirais maternas bem como o comprometimento da diferenciação trofoblástica que ocorre impedem a formação da circulação uteroplacentária de alta capacitância e baixa resistência. Acredita-se que a isquemia placentária elabore fatores circulantes que culminam na disfunção endotelial materna, vasoconstrição renal extrema bem como associações clínicas de hipertensão, trombose arteriolar e falência múltipla de órgãos. A predisposição genética também pode representar um risco, podendo as contribuições tanto maternas quanto paternas serem operantes.

Chaiworapongsa T *et al.*: Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1541. [PMID: 15284729]

Solomon CG, Seely EW: Preeclampsia—searching for the cause. N Engl J Med 2004;12:350. [PMID: 14764924]

Wang X *et al.*: A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1445. [PMID: 14634584]

▶ Prevenção

Vários agentes foram estudados para prevenir a pré-eclâmpسيا, porém nenhum demonstrou definitivamente reduzir esse risco; consistem em ácido acetilsalicílico, cálcio, óleo de peixe bem como vitaminas C e E, sendo os dois últimos pelo seu efeito antioxidante aparente. Foi sugerido um papel preventivo para a cetanserina, antagonista seletivo do receptor da serotonina 2, sendo, porém, necessária a realização de estudos adicionais sobre o seu potencial de reduzir a vasoconstrição endotelial através do bloqueio da serotonina.

Apenas o ácido acetilsalicílico demonstrou ser seguro, porém a sua eficácia na prevenção da pré-eclâmpسيا ainda não está bem definida; pode reduzir modestamente o risco em mulheres grávidas de risco moderado a alto, porém não é recomendado para uso nas gestações de baixo risco; além disso, não demonstrou ser benéfico quando hipertensão induzida pela gravidez já está presente; tampouco evita a evolução da pré-eclâmpسيا para a síndrome HELLP. O risco de diátese hemorrágica nesta última aumenta os riscos associados ao ácido acetilsalicílico.

Coomarasamy A *et al.*: Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Obstet Gynecol 2003;101:1319. [PMID: 12798543]

Duley L *et al.*: Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2004;1: CD004659. [PMID: 14974074]

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Consistem no desenvolvimento gradual de hipertensão, proteinúria e edema, que se manifestam no final do terceiro trimestre. A pré-eclâmpsia raramente surge antes de 20 semanas de gestação, porém os sintomas podem aparecer cedo, com apenas 24 semanas (final do segundo trimestre), ou tardiamente, antes do parto ou mesmo no pós-parto inicial. As primíparas com hipertensão, edema e proteinúria tendem mais a apresentar pré-eclâmpsia, podendo-se estabelecer um diagnóstico definitivo pela presença de dois ou mais critérios. Uma elevação da pressão arterial, mesmo para um nível considerado na faixa normal, constitui um fator de risco, deve ser considerada indicio de pré-eclâmpsia. Aumentos da pressão arterial ocorrem frequentemente no segundo trimestre, mas a hipertensão em si habitualmente só se manifesta tardiamente, no terceiro trimestre. O diagnóstico é confirmado pelo achado de elevação da pressão arterial em duas ocasiões, com intervalo de pelo menos 6 h e não mais do que 7 dias. O edema é típico da gravidez com normotensão, mas pode ser abrupto e intenso na pré-eclâmpsia e ocorre na diminuição do volume intravascular. As manifestações neurológicas da pré-eclâmpsia consistem em cefaleia, visão embaçada, escotoma e cegueira cortical, esta última rara e indicando pré-eclâmpsia.

Todos os sinais e sintomas de pré-eclâmpsia desaparecem geralmente em 2 a 6 semanas após o parto.

B. Achados laboratoriais

A proteinúria com tira reagente positiva constitui um importante indicio, embora nem todas as mulheres com pré-eclâmpsia tenham proteinúria na apresentação do quadro. A determinação das proteínas totais na urina de 24 h continua sendo o exame-padrão para quantificar a proteinúria. Entretanto, uma relação proteína-creatinina em amostra aleatória de urina não cronometrada pode ser útil para identificar a presença de proteinúria significativa. O exame de urina de rotina (com tira reagente para proteína) por si só não é sensível o bastante para excluir uma proteinúria significativa. A proteinúria na pré-eclâmpsia evolui de modo gradual, podendo alcançar uma faixa nefrótica; por conseguinte, a sua ausência não deve ser um motivo para a exclusão da pré-eclâmpsia do diagnóstico diferencial de hipertensão na gravidez.

Além da proteinúria, as mulheres com pré-eclâmpsia podem apresentar trombocitopenia (secundária a um aumento da renovação das plaquetas), hiperuricemia, hipocalcemia e anemia hemolítica microangiopática. A hemólise poderá não ser óbvia se a hemoconcentração for significativa o suficiente para mascarar a anemia; na presença de níveis elevados de enzimas hepáticas, sugere uma evolução para a síndrome HELLP. A hemoconcentração, proteinúria e hiperuricemia sugerem a pré-eclâmpsia, e, embora as enzimas hepáticas possam ficar elevadas na pré-eclâmpsia leve ou moderada, as elevações pronunciadas (mais de 2 vezes) — juntamente com proteinúria superior a 5 g/24 h, aumento da creatinina e trombocitopenia — sugerem pré-eclâmpsia grave. A elevação da desidrogenase láctica e a obtenção

de um esfregaço de sangue periférico indicando hemólise sustentam o diagnóstico de síndrome HELLP.

C. Exames de imagem

O exame de imagem da artéria uterina por Doppler pode ser utilizado para avaliar o risco. Redução do fluxo nas artérias uterinas e/ou umbilicais sugere risco de pré-eclâmpsia iminente. A incisura diastólica dos vasos arqueados do útero e os índices resistivos altos têm sido utilizados como exames preditivos. Entretanto, nenhum apresenta um valor preditivo positivo adequado para justificar o seu uso rotineiro mesmo em pacientes de alto risco.

D. Exames especiais

O fator de crescimento placentário (PIGF) urinário pode ser útil para prever o futuro desenvolvimento de pré-eclâmpsia; parece normalmente aumentar em mulheres destinadas a ter pré-eclâmpsia, porém diminui para um nível mais baixo do que nas mulheres sem pré-eclâmpsia. As medidas do peptídeo placentário poderão ser utilizadas no futuro para avaliar o risco de pré-eclâmpsia, embora os estudos de seu uso potencial sejam atualmente experimentais.

Conde-Agudelo A *et al.*: World Health Organization systematic review of screening tests for pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367. [PMID: 15572504]

Levine RJ *et al.*: Urinary placental growth factor and risk of pre-eclampsia. *JAMA* 2005;293:77. [PMID: 15632339]

Papageorgiou AT *et al.*: The role of the uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:383. [PMID: 15183134]

► Diagnóstico diferencial

A pré-eclâmpsia é um diagnóstico clínico. O diagnóstico diferencial inclui a hipertensão crônica, hipertensão gestacional, início recente de hipertensão essencial e exacerbação aguda de doença renal subjacente. As outras doenças que podem exibir várias combinações de hipertensão, coagulopatia bem como disfunções hepática e renal são a doença hepática primária, PTT-SHU, pancreatite, doenças caracterizadas por trombocitopenia, como o lúpus, ou mesmo trombocitopenia gestacional. As anormalidades das enzimas hepáticas, a hemoconcentração e, talvez, a hemólise não são típicas da hipertensão crônica, devendo levantar a suspeita de pré-eclâmpsia. Além disso, a hipertensão crônica não desaparece no pós-parto como se espera com a pré-eclâmpsia.

A hipertensão gestacional pode manifestar-se com proteinúria leve no final do terceiro trimestre. Entretanto, ocorre a resolução tanto da elevação da pressão arterial quanto da maior excreção urinária de proteína pouco depois do parto, sem qualquer complicação. A hipertensão gestacional que se verifica mais cedo durante a gravidez tende mais a evoluir para a pré-eclâmpsia, devendo ser tratada como tal. De forma semelhante, a hipertensão gestacional com sintomas de pré-eclâmpsia grave, cefaleia, restrição do crescimento ou características sugestivas de síndrome HELLP deve ser tratada como pré-eclâmpsia.

Pode ser difícil distinguir a hipertensão de início recente da pré-eclâmpsia, particularmente em mulheres jovens nulíparas. A hipertensão em mulher grávida antes de 20 semanas de gestação favorece um diagnóstico de hipertensão essencial de início recente. A queda fisiológica normal que ocorre na pressão arterial no início da gravidez pode mascarar a hipertensão subjacente, porém ainda não diagnosticada.

► Complicações

A eclâmpsia constitui a principal complicação da pré-eclâmpsia não tratada ou inadequadamente tratada. Ocorre eclâmpsia em 0,5% dos casos de pré-eclâmpsia leve e em 2% dos casos de pré-eclâmpsia grave. As convulsões na eclâmpsia são indistinguíveis das tonicoclônicas de outras etiologias, sendo tratadas de modo diferente (ver a seção sobre o tratamento). Nos 15 a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia que não apresentam proteinúria, as convulsões podem ajudar a diferenciar retrospectivamente a pré-eclâmpsia da hipertensão crônica ou de início recente.

O momento de ocorrência da eclâmpsia é variável, ocorrendo aproximadamente 50% dos casos antes do parto, 33% por ocasião do parto, 25% no pós-parto, e menos de 10% em 31 semanas. A patogenia da eclâmpsia não está bem-esclarecida, embora se acredite que a hemorragia cerebral e o edema possam desempenhar um papel central.

A síndrome HELLP é provavelmente uma forma de pré-eclâmpsia grave, porém a sua classificação neste aspecto permanece controversa; desenvolve-se em 10 a 20% das mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia, sendo importante assinalar que tal síndrome é uma indicação para o parto, a fim de evitar complicações hepáticas, como ruptura, infarto e hemorragia. Os sinais e sintomas consistem em dor abdominal, que aparece comumente no quadrante superior direito ou epigástrio, náuseas, vômitos e elevação da pressão arterial. Os sintomas são acompanhados menos comumente de proteinúria, observada em 15 a 20% dos casos.

Os critérios de diagnóstico para a síndrome HELLP consistem em sinais de anemia hemolítica microangiopática (esfregaço de sangue periférico com esquizócitos, hiperbilirrubinemia ou nível elevado de desidrogenase láctica e diminuição da haptoglobina), trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas (Figura 55.2), podendo estas últimas mostrarem-se aumentadas na pré-eclâmpsia; entretanto, na presença das outras anormalidades laboratoriais citadas, deve-se considerar a possibilidade da síndrome HELLP. O parto é indicado para as mulheres que têm a síndrome HELLP com mais de 34 semanas de gestação e que exibem sinais e sintomas de falência múltipla de órgãos, CID, insuficiência renal, descolamento prematuro da placenta, insuficiência hepática ou hemorragia.

Sibai BM: Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981. [PMID: 15121574]

► Tratamento

A. Pré-eclâmpsia

O tratamento expectante da pré-eclâmpsia consiste em rigorosa monitoração fetal e materna bem como tratamento da

hipertensão moderada a grave. A intervenção clínica é considerada apropriada quando a pressão arterial sistólica atinge 170 mmHg ou a pressão arterial diastólica alcança 104 mmHg, com alvo final de 140 a 150 mmHg para a sistólica e 90 a 105 mmHg para a diastólica. A alfametildopa constitui o medicamento anti-hipertensivo de escolha em virtude de sua longa história de uso na gravidez sem efeitos colaterais importantes (Figura 55.2). Em geral, deve-se evitar o uso de diuréticos e betabloqueadores, porém os bloqueadores dos canais de cálcio assim como, agudamente, a hidralazina e o labetalol podem ser administrados (Figura 55.2). A pré-eclâmpsia grave é uma indicação para o parto, devendo levar à consideração da terapia com sulfato de magnésio, o fármaco de escolha para a prevenção primária da eclâmpsia em mulheres com pré-eclâmpsia grave. A hipertensão gestacional, quando grave, deve ser tratada como pré-eclâmpsia.

B. Eclâmpsia

Essa emergência obstétrica representa um significativo risco de morte ou sequelas neurológicas. Além das medidas gerais de estabilização, o sulfato de magnésio por via intravenosa constitui o fármaco de escolha para o tratamento das convulsões na eclâmpsia. O gluconato de cálcio poderá ser necessário se houver sintomas de hipocalcemia. Podem-se utilizar agentes anticonvulsivantes, como a fenitoína, todavia geralmente são menos eficazes do que o sulfato de magnésio na prevenção das convulsões recorrentes. A hipertensão moderada a grave (pressão sistólica superior a 160 mmHg e pressão diastólica superior a 105 mmHg) deve ser tratada com labetalol ou hidralazina. Não foi constatado nenhum benefício com o tratamento da hipertensão leve.

C. Síndrome HELLP

À semelhança da eclâmpsia, o tratamento da síndrome HELLP consiste em estabilização materna e fetal, tratamento da hipertensão para um alvo de menos de 160/105 mmHg, consideração, sobre o uso de sulfato de magnésio e parto imediato para as mulheres com mais de 34 semanas de gestação. Devem ser administrados corticosteroides a mulheres com menos de 34 semanas de gestação para otimizar a maturação pulmonar fetal.

Sibai BM: Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520. [PMID: 15284724]

► Prognóstico

A. Pré-eclâmpsia

As mulheres multíparas com história de pré-eclâmpsia apresentam um aumento de 3 vezes no risco de pré-eclâmpsia recorrente em gestações subsequentes. A pré-eclâmpsia leve que surge próximo a termo em mulheres primíparas está associada a um bom desfecho, rápida queda da pressão arterial e taxa de recidiva de 5 a 7%. Tanto a pré-eclâmpsia grave quanto a pré-eclâmpsia que ocorre no início da gravidez estão associadas a maior risco de recidiva bem como a maior risco de hipertensão crônica.

As mulheres com história de pré-eclâmpsia correm maior risco de doença cardiovascular, e até 78% desenvolvem hipertensão crônica. Verifica-se um aumento de 3 vezes no risco de acidente vascular encefálico em mulheres com história de pré-eclâmpsia.

B. Síndrome HELLP

No momento, não existe terapia conhecida para prevenir a síndrome HELLP recorrente. O prognóstico para as mães com HELLP é geralmente bom, com taxa de mortalidade materna de apenas 1%. Existe um risco de 2 a 19% de recidiva, com risco de 20% de pré-eclâmpsia em gestações subsequentes.

C. Eclâmpsia

Cerca de 33% dos casos de eclâmpsia não é passível de prevenção. As mulheres com sintomas mais precoces de pré-eclâmpsia correm maior risco de recidiva e/ou desfecho desfavorável. A taxa de mortalidade materna é de 0 a 13,9%, sendo mais alta em mulheres com início precoce de eclâmpsia (p. ex., antes de 28 semanas). Ocorrem complicações da eclâmpsia em um grande número de mulheres (70%).

Chames MC *et al.*: Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1504. [PMID: 12824985]

Envelhecimento e doença renal

Nada B. Dimkovic, MD, e
Dimitrios G. Oreopoulos, MD

56

Com o contínuo crescimento da população idosa, o diagnóstico e tratamento das doenças renais tornaram-se um desafio para a prática da nefrologia. Embora o paciente idoso esteja propenso às mesmas doenças renais que o mais jovem, os critérios diagnósticos não se encontram tão claramente definidos. As alterações anatômicas e funcionais produzidas pela idade frequentemente superpõem-se aos processos patológicos. A consequente diminuição da função renal reduz a capacidade do indivíduo de responder a uma variedade de estresses, possuindo importantes implicações clínicas para o diagnóstico e tratamento. As condições comórbidas, a ausência de sintomas clássicos, as condições “assintomáticas” nos com comprometimento da consciência bem como a pouca correlação existente entre a apresentação clínica e a etiologia da doença fazem com que o diagnóstico das doenças renais no idoso se torne ainda mais difícil. Por fim, várias condições patológicas dos rins podem acometer simultaneamente o indivíduo idoso.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

► Considerações gerais

A insuficiência renal aguda (IRA) é mais frequente em pacientes idosos do que em mais jovens e, com frequência, tem múltiplas etiologias. Os fatores predisponentes consistem em alterações relacionadas com a idade na estrutura e função dos rins. A incidência da IRA é estimada em 6 a 10% das admissões de pacientes idosos em serviços médicos de emergência.

► Patogenia

As causas mais frequentes da IRA consistem em agentes nefrotóxicos, sepse e hipoperfusão. A IRA induzida por meios de contraste radiológicos e IRA pós-operatória ainda são muito frequentes (ocorrendo em cerca de 17 e 25% dos casos, respectivamente).

► Achados clínicos

Cerca de 50% dos pacientes com IRA apresentam etiologia pré-renal, porém a maioria exhibe apenas comprometimento renal leve. A oligúria não constitui um achado proeminente no

idoso com IRA, podendo casos de IRA não oligúrica passarem despercebidos, o que pode levar à ocorrência de *overdose* em pacientes que tomam medicamentos excretados por via renal (digitálicos, gentamicina). A hipofosfatemia e hipopotassemia, quando presentes, refletem mais provavelmente a gravidade da doença subjacente ou existência de desnutrição.

► Tratamento

O tratamento dos pacientes com IRA exige uma cuidadosa monitoração do equilíbrio hidreletrolítico, sendo muito importante evitar a desnutrição, visto que o hipermetabolismo representa um achado frequente em pacientes idosos com IRA. Deve-se implementar um suporte nutricional durante a fase inicial, visto que esses pacientes podem perder cerca de 0,5 kg de massa corporal por dia. Por outro lado, a restrição hídrica pode retardar a recuperação da IRA e levar à deterioração da função do sistema nervoso central. Nos pacientes com insuficiência renal avançada, devem-se utilizar técnicas de diálise padronizadas, incluindo métodos de administração contínua lenta.

► Prognóstico

O prognóstico difere conforme a doença subjacente, visto que a idade em si não tem impacto significativo sobre o prognóstico dos pacientes com IRA. O rim do idoso mantém a sua capacidade de se recuperar de lesões isquêmicas ou tóxicas agudas em um período de várias semanas. Entretanto, é preciso ter cuidado para evitar as nefrotoxinas, o uso de agentes de contraste radiológicos e a depleção de volume. A taxa de mortalidade global correlaciona-se com a gravidade da doença clínica, variando entre 40 e 60%. O reparo de aneurisma aórtico já esteve associado a taxa de mortalidade muito alta (atingindo 100% em algumas séries); todavia, houve substancial redução dessa taxa de mortalidade com a recente introdução do reparo endovascular. Outras causas de insuficiência renal aguda, como insuficiência hepática, choque e doença renovascular, também exibem alta taxa de mortalidade. Os pacientes com insuficiência renal intrínseca apresentam uma taxa de mortalidade mais alta do que a esperada, possivelmente devido à demora no estabelecimento do diagnóstico. Foi também observada uma taxa de mortalidade

mais elevada na uropatia obstrutiva em pacientes idosos, causada por doenças malignas, mais frequentemente do que em pacientes mais jovens. O prognóstico é influenciado de forma negativa pela desnutrição e a presença de níveis elevados de ureia e creatinina. Entre os que sobrevivem após receber alta, cerca de 60% apresentam uma recuperação completa da função renal, exibindo o restante algum grau de comprometimento renal que não exige diálise.

DOENÇAS GLOMERULARES

▶ Considerações gerais

As doenças glomerulares apresentam uma incidência similar ou ligeiramente maior no idoso do que em adultos mais jovens. O espectro da doença assemelha-se ao das populações mais jovens, e as principais características de apresentação consistem em proteinúria e hematuria.

A biopsia renal, como marcador diagnóstico, continua sendo o padrão-ouro para o estabelecimento do diagnóstico, sem aumento significativo na taxa de complicações em comparação com os pacientes mais jovens. Todavia, existem algumas diferenças relacionadas com a idade no que diz respeito à dificuldade de diferenciar entre as lesões da isquemia crônica da glomerulonefrite (GN) proliferativa anterior e as da GN esclerosante focal. Os pacientes idosos submetidos à biopsia renal têm maior incidência de síndrome nefrótica ou insuficiência renal aguda do que os mais jovens. A GN idiopática constitui o diagnóstico de base mais comum, seguida pela GN secundária e GN não classificada.

1. SÍNDROME NEFRÓTICA

▶ Considerações gerais

A síndrome nefrótica é o motivo mais comum para a realização de biopsia renal no idoso. As razões subjacentes são a nefropatia membranosa (com incidência quase 3 vezes maior do que na população geral), doença por lesão mínima (DLM), amiloidose e mieloma múltiplo. A glomerulosclerose segmentar focal e nefropatia pela imunoglobulina A (IgA) são menos comuns do que nos pacientes mais jovens.

2. NEFROPATIA MEMBRANOSA

▶ Considerações gerais

Dos casos de nefropatia membranosa em pacientes idosos, cerca de 80% são idiopáticos e 20% secundários a tumores de órgãos sólidos bem como uso de fármacos.

▶ Achados clínicos

Um exame clínico completo, radiografia de tórax, TC do abdome e exame de fezes devem ser realizados como exames de triagem. Além da proteinúria nefrótica, que constitui um achado habitual, os pacientes idosos no momento da realização de biopsia apresentam hipertensão, hematuria e comprometimento renal mais frequentemente do que os mais jovens.

▶ Tratamento

O tratamento com prednisona e clorambucil possui efeito favorável, porém as taxas de remissão são mais baixas, o tempo levado para a remissão é mais longo, e maior a gravidade dos efeitos colaterais. A dose recomendada de clorambucil é de 0,1 mg/kg/dia durante 3 a 6 meses com ou sem corticosteroides em baixas doses.

3. NEFROPATIA POR LESÃO MÍNIMA

▶ Considerações gerais

A síndrome nefrótica constitui a apresentação típica da nefropatia por lesão mínima (NLM) em pacientes idosos. Neste caso também, a hematuria microscópica, hipertensão e comprometimento renal são mais frequentes por ocasião da apresentação do que em pacientes mais jovens.

▶ Complicações

As complicações decorrentes da hipoalbuminemia, hiperlipidemia e hipercoagulabilidade consistem em eventos trombóticos, infecções e doença cardiovascular progressiva.

▶ Tratamento

Pode-se instituir um tratamento com esquema imunossupressor-padrão, porém de maior duração do que no paciente mais jovem. Os pacientes resistentes aos corticosteroides podem beneficiar-se do clorambucil, ciclofosfamida ou ciclosporina A, porém com risco de mielossupressão.

4. GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR FOCAL

▶ Considerações gerais

Não se trata da forma habitual de glomerulonefrite no indivíduo idoso.

▶ Achados clínicos

A proteinúria maciça, que constitui a apresentação típica da doença, está frequentemente associada a algum grau de comprometimento renal.

▶ Tratamento

Deve-se considerar uma prova terapêutica com corticosteroides durante 3 meses (ou mesmo por um período adicional de mais 3 meses se não for obtida resposta). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) exercem um efeito antiproteinúrico, devendo ser utilizados antes da ou simultaneamente à prova terapêutica com esteroides.

5. GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA

▶ Considerações gerais

O depósito de imunocomplexos, o anticorpo anticitoplasma neutrofílico (ANCA) e os anticorpos antimembrana basal glomerular (antiMBG) podem causar GN proliferativa, com achados

clínicos e evolução da doença semelhantes aos observados em pacientes mais jovens. Os pacientes idosos tendem a apresentar níveis séricos de creatinina muito mais elevados bem como maior incidência de hipertensão e comprometimento renal refratário. A terapia imunossupressora-padrão em pacientes idosos parece ser tão eficaz quanto nos pacientes mais jovens no tocante ao prognóstico a curto prazo, porém existe maior risco de complicações com a imunossupressão.

► Achados clínicos

A GN em crescentes pode estar associada a depósitos imunes (conforme observado na nefropatia pela IgA grave ou nefrite do lúpus) ou à doença pauci-imune sem depósitos imunes (granulomatose de Wegener, doença pelos antiMBG e poliarterite nodosa).^{*} O quadro clínico consiste em náuseas, anorexia, mal-estar, edema, artralgia e mialgia. Os sintomas de pirexia, exantema e hemoptise sugerem um diagnóstico de vasculite. As manifestações renais consistem em hematúria (microscópica ou macroscópica), hipertensão e oligúria. Os níveis séricos de ANCA, os níveis de antiMBG, a presença do fator antinuclear, complemento, níveis de imunoglobulinas e a biopsia renal ajudam a distinguir as diferentes síndromes.

► Tratamento

Indica-se um esquema imunossupressor-padrão com esteroides e ciclofosfamida.

6. DISTÚRBIOS SISTÊMICOS QUE CAUSAM DOENÇAS GLOMERULARES

► Considerações gerais

Como na população geral, as doenças glomerulares estão associadas ao diabetes, mieloma, lúpus eritematoso sistêmico e infecções bacterianas sistêmicas, não tendo sido descritos achados específicos nos pacientes idosos em comparação com os mais jovens.

► Achados clínicos

A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (GNDA) origina-se mais frequentemente de piodermite do que de faringite. Por conseguinte, o anticorpo antidesoxirribonuclease B é um teste mais específico do que o título de antiestreptolisina O em pacientes idosos com GNDA. A oligúria constitui um achado mais frequente, mais provavelmente em virtude das alterações renais subjacentes relacionadas com a idade. O desfecho da doença assemelha-se ao dos pacientes mais jovens, e a maioria dos pacientes recupera a função renal.

DOENÇA RENOVASCULAR

1. NEFROPATIA ISQUÊMICA

► Considerações gerais

A nefropatia isquêmica (ou perfusão renal insuficiente) compreende duas entidades: a doença macrovascular renal ou es-

tenose da artéria renal (EAR) e doenças microvasculares, que acometem as artérias intrarrenais.

É difícil estimar a prevalência da EAR; entretanto, de acordo com alguns dados, a idade representa um significativo preditor multivariado de EAR (> 50%). A prevalência de EAR significativa é de cerca de 50% em pacientes hipertensos com mais de 55 anos, que apresentam doença arterial coronária (DAC) ou doença vascular periférica (DVP) coexistente. Os fatores de risco são a idade, hipertensão, diabetes e evidências de doença vascular em outras partes do corpo.

► Achados clínicos

A. Sinais e sintomas

Deve-se suspeitar da doença em pacientes com edema pulmonar agudo do tipo *flash*, hipertensão refratária e doença vascular generalizada, nos que desenvolvem IRA após hipotensão leve ou com uso de IECA ou BRA, e em casos de comprometimento renal de etiologia desconhecida.

B. Exames de imagem

Os procedimentos diagnósticos consistem em ultrassonografia (US) dúplex, cintigrafia renal com captopril e angiografia por ressonância magnética (RM) bem como tomografia computadorizada (TC) utilizando o padrão-ouro da angiografia intra-arterial.

► Complicações

Com frequência, a doença não é detectada, e, sem tratamento, a estenose evolui em poucos anos.

► Tratamento

O tratamento consiste em angioplastia, angioplastia com *stent* e cirurgia. O sucesso inicial da angioplastia é alto (90 a 95%), porém ocorre reestenose em até 25% dos pacientes. Os *stents* inseridos nas artérias renais melhoraram os resultados a longo prazo. Os procedimentos cirúrgicos consistem em *bypass* aortorrenal, endarterectomia renal transaórtica, *bypass* hepatorrenal ou gastroduodenal renal (para a estenose do lado direito), *bypass* esplenorrenal (para a estenose do lado esquerdo), revascularização extra-anatômica e autotransplante. Embora os resultados com a cirurgia sejam muito satisfatórios, o tratamento nem sempre é recomendado devido ao progressivo declínio da função renal que ocorre mesmo após revascularização bem-sucedida.

A doença renal microvascular ainda não foi extensamente estudada, tendo sido sugerido consistir na etiologia de muitos casos de doença renal terminal (DRT) de “etiologia desconhecida”.

2. DOENÇA ATEROEMBÓLICA

► Considerações gerais

A doença ateroembólica pode representar uma consequência de infarto do miocárdio, fibrilação atrial, endocardite bacteriana subaguda, cirurgia extensa e angiografia. Embora seja incomum, pode causar insuficiência renal tanto aguda quanto crônica.

^{*} N.T.: reclassificada como poliangeíte de pequenos vasos.

► Achados clínicos

Os achados clínicos podem estar ausentes ou consistir em dor intensa e hipersensibilidade do flanco, febre, insuficiência renal e hipertensão. Nos casos de embolização de colesterol, os pacientes podem apresentar uma súbita elevação dos níveis séricos de creatinina, sinais de embolia periférica nos membros, estado confusional, isquemia intestinal e eosinofilia periférica após cateterismo arterial ou heparinização sistêmica. É difícil diagnosticar a presença de pequenos êmbolos; os êmbolos maiores são detectados por pielografia, cintigrafia renal e aortografia. A embolização de colesterol é confirmada por biopsia renal (cristais de colesterol intravasculares) e biopsia cutânea ou muscular.

► Tratamento

Consiste na administração intra-arterial de agentes trombolíticos. A função renal final depende do fluxo sanguíneo renal colateral.

DOENÇAS SISTÊMICAS E RINS NO IDOSO

1. NEFROPATIA DIABÉTICA

► Considerações gerais

O diabetes tipo 2 é mais comum no indivíduo idoso, e a nefropatia diabética constitui um achado frequente por ocasião do diagnóstico. Por esse motivo, a National Kidney Foundation recomenda que os pacientes com 70 anos ou mais portadores de diabetes melito não dependente de insulina façam um exame de urina para microalbuminúria (excreção de albumina de 30 a 300 mg/24 h em pelo menos duas amostras de urina obtidas em um intervalo de 6 a 12 semanas). Além do controle glicêmico, a progressão da nefropatia é influenciada por dois fatores de risco independentes: hipertensão e dislipidemia diabética.

► Tratamento

Na presença de microalbuminúria ou proteinúria, são aconselhados o controle estrito da glicemia, redução da pressão arterial para menos de 130/80 mmHg bem como uso de IECA e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (independentemente da pressão arterial). O protocolo anti-hipertensivo recomendado pelo National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Working Group sugere uma combinação de IECA e diuréticos como terapia inicial. Se a frequência de pulso em repouso ultrapassar 84/min ou em caso de doença cardíaca coexistente, poderão ser administrados betabloqueadores em associação a IECA e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II. É preciso dispensar atenção especial à EAR subclínica em pacientes idosos, com rigorosa monitoração dos níveis séricos de creatinina. Um declínio autolimitado da função renal de até 30% nos primeiros 4 meses será aceitável se o nível sérico basal de creatinina for inferior a 250 $\mu\text{mol}/\ell$. Mesmo nesse caso, obtém-se um benefício contínuo depois de 3 anos de terapia. Embora a dislipidemia seja considerada um fator de risco para a evolução da doença, não existem dados precisos indicando que o uso de agentes hipolipêmicos reduza a taxa de progressão.

2. MIELOMA MÚLTIPLO

► Considerações gerais

O mieloma múltiplo é mais frequente em indivíduos idosos do que em mais jovens. A insuficiência renal constitui uma consequência da glomerulopatia do mieloma, dos efeitos tóxicos tubulares das cadeias leves, formação de cilindros e obstrução intratubular, hipercalcemia, hiperuricemia e crioglobulinemia. Os fatores contribuintes são a desidratação e uso de agentes nefrotóxicos.

► Tratamento

Consiste habitualmente em quimioterapia com suporte renal. Devem-se evitar a hiperuricemia e hipercalcemia secundárias à quimioterapia através da hidratação adequada do paciente e uso de alopurinol.

► Prognóstico

Depende de uma variedade de paraproteínas, do estágio do mieloma e do tipo de quimioterapia. A biopsia pode ajudar a definir o prognóstico; os depósitos de cadeias leves estão associados ao melhor prognóstico. Foi relatada uma boa sobrevida dos pacientes com mieloma submetidos à diálise. A diálise peritoneal tem sido recomendada como tratamento de escolha devido à melhor depuração das imunoglobulinas, redução do efeito tóxico tubular das cadeias leves e menor incidência da síndrome de hiperviscosidade.

NEFROPATIA OBSTRUTIVA

A causa mais comum de obstrução urinária na velhice é a hipertrofia prostática benigna; a idade não tem um efeito significativo sobre a prevalência ou apresentação clínica de nefrolitíase e tumores renais. O aumento da pressão intrapélvica causado pela obstrução urinária é transmitido de volta através do lúmen tubular e induz à atrofia do parênquima renal. Após a realização de prostatectomia, o fluxo plasmático renal aumenta ligeiramente, porém não há mudança da filtração glomerular na maioria dos casos.

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO E PIELONEFRITE

1. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO NO IDOSO

► Considerações gerais

Os fatores predisponentes às infecções do trato urinário no idoso consistem em anormalidades estruturais e funcionais do trato urinário, comorbidade, instrumentação invasiva/cirurgia e virulência bacteriana. As causas mais comuns da obstrução consistem em hipertrofia prostática benigna, carcinoma, alterações do colo vesical, malformações, nefrolitíase e ureterolitíase, bem como prolapso do útero e descida da vagina nas mulheres. As alterações funcionais mais importantes são decorrentes do diabetes, acidente vascular encefálico, doença de Parkinson, doença do neurônio motor e lesão da medula espinhal.

► Prevenção

Um importante fator associado à infecção do trato urinário no idoso consiste no uso de cateteres de demora. Se um cateter for mantido *in situ* por um longo período de tempo, existirá o risco de desenvolvimento de bacteriúria polimicrobiana ou pielonefrite crônica. Por conseguinte, recomenda-se a remoção do cateter o mais cedo possível. Os pacientes idosos são mais suscetíveis às consequências da instrumentação e de cirurgias envolvendo o trato geniturinário.

► Achados clínicos

Os fatores de virulência bacterianos afetam a capacidade do micro-organismo de se fixar às células uroepiteliais humanas e estão relacionados com a gravidade da infecção. Esses fatores consistem em fimbrias, que aumentam a fixação do micro-organismo às células (fimbrias P e S), toxinas secretadas pelos micro-organismos (alfa-hemolisina, fator necrosante citotóxico 1 e enterobactina) e proteínas que permitem ao micro-organismo alterar a ativação do complemento. Esses fatores de virulência são modulados por genes induzidos por sinais, como temperatura, pH e nível de oxigênio dos tecidos.

► Tratamento

Independentemente dos sintomas, indica-se um ciclo a curto prazo de antibioticoterapia para os pacientes que manifestam significativa bacteriúria pela primeira vez. Embora a terapia não proteja o indivíduo contra a lesão renal, é útil para diminuir os sintomas de desconforto.

Recomenda-se o uso de cotrimoxazol ou amoxicilina para as infecções do trato urinário não complicadas. A penicilina e os aminoglicosídeos ou uma quinolona constituem os tratamentos de escolha para as infecções associadas a cateteres.

A pielonefrite aguda é tratada com antibióticos intravenosos com ampicilina e um aminoglicosídeo ou uma cefalosporina de terceira geração ou uma quinolona. Ao mesmo tempo, deve-se efetuar uma avaliação à procura de causas reversíveis (obstrução, nefrolitíase, cistos e neoplasia).

2. BACTERIÚRIA NO IDOSO

► Considerações gerais

O risco de bacteriúria aumenta com a idade. Os pacientes de idade mais avançada, mais doentes e com menos mobilidade são mais suscetíveis às infecções urinárias, o que reflete mais uma condição geral do que uma relação causal.

► Achados clínicos

Ocorre significativa bacteriúria em até 20% da população a partir dos 65 anos. A incidência da bacteriúria aumenta mais em pacientes hospitalizados com cateterismo intermitente (cerca de 50%) do que nos não cateterizados (cerca de 43%). Os micro-organismos mais comuns, identificados em culturas de urina em infecções não complicadas, são a *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp. e *Proteus* spp.

A *Pseudomonas* e *Candida* são mais frequentes em pacientes cateterizados. Não são observadas sequelas a longo prazo da bacteriúria no idoso. A relação entre a bacteriúria, a infecção do trato urinário inferior e a infecção do trato urinário superior não está bem definida no idoso.

A bacteriúria assintomática é definida pela presença de 100.000 unidades ou mais formadoras de colônias/mL de urina em duas ou mais ocasiões consecutivas, sem qualquer sintoma clínico. A prevalência da bacteriúria assintomática aumenta com a idade e debilidade funcional. A sua ocorrência é estimada em 9,3% em mulheres com 65 anos ou mais, aumentando para 20 a 50% em mulheres com mais de 80 anos. Entre os homens com mais de 80 anos, 6 a 20% podem apresentar bacteriúria assintomática. Não se recomenda a triagem para bacteriúria, a não ser que o paciente tenha alguns indicadores de infecção (incontinência, polaciúria e disúria). No idoso, uma contagem dos leucócitos superior a 10 células/mm³ no sedimento urinário não se correlaciona com uma infecção, não devendo, por isso, ser utilizada como marcador diagnóstico válido.

► Tratamento

Recomenda-se tratamento durante 2 semanas apenas para os pacientes que anteriormente apresentaram infecções frequentes do trato urinário, os que apresentam um defeito estrutural do trato urinário e os com história de transplante renal, bem como antes da realização de procedimento urológico. Deve-se efetuar uma reavaliação da bacteriologia urinária em 4 semanas após o término do tratamento.

3. PIELONEFRITE

► Considerações gerais

Dados de necropsia revelaram que a prevalência da pielonefrite no idoso varia de 20 a 28%. As infecções por micro-organismos exigentes são mais frequentes (*Lactobacilli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium* spp. e determinadas cepas das *Streptococcus* spp.) do que nos indivíduos mais jovens. Importante característica da pielonefrite crônica é o fato de que os pacientes idosos apresentam uma evolução assintomática da doença, clinicamente diagnosticada em apenas cerca de 20% dos casos detectados na necropsia. Além disso, muitos casos são diagnosticados acidentalmente durante a admissão do paciente no hospital por outros motivos ou mesmo em estágios avançados, como a uremia. Os mecanismos inflamatórios pós-infecciosos podem induzir à lesão prolongada do interstício renal após o desaparecimento das bactérias dos tecidos.

OUTRAS CAUSAS DE DOENÇA RENAL

1. NEFRITE INTERSTICIAL ALÉRGICA

► Considerações gerais

Com muita frequência, os indivíduos idosos são submetidos à polifarmácia, constituindo os medicamentos uma causa

comum de doença renal. Os fármacos mais frequentes que provocam nefrite intersticial alérgica são os antibióticos (penicilina e sulfonamidas), analgésicos, agentes anti-inflamatórios, anticoagulantes, diuréticos, anticonvulsivantes, alopurinol, metais (lítio) e agentes imunossupressores (azatioprina).

► Achados clínicos

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) induzem à insuficiência renal ao interferir na liberação das prostaglandinas e induzir à nefrite intersticial alérgica aguda ou crônica, habitualmente na ausência dos sintomas clássicos de alergia ou eosinofilia.

► Tratamento

A interrupção do fármaco é habitualmente suficiente, raramente havendo necessidade de terapia com esteroides.

2. NEFROTOXICIDADE DOS MEIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICOS

► Considerações gerais

A idade em si não representa um fator de risco para o efeito nefrotóxico dos radiocontrastes. Todavia, os fatores predisponentes à nefrotoxicidade dos meios de contraste radiológicos são mais frequentes no idoso, consistindo em doença renal subclínica, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva e desidratação. A quantidade de meio de contraste administrada e o uso de contraste não iônico de alta osmolalidade constituem dois fatores adicionais que podem aumentar a nefrotoxicidade.

► Prevenção

É possível evitar a nefrotoxicidade através de hidratação apropriada com soro fisiológico ou solução salina hipotônica durante um período mínimo de 12 h e N-acetilcisteína oral (600 mg por via oral 2 vezes/dia, na véspera e no dia de administração do agente de contraste).

► Achados clínicos

Os agentes de contraste radiológicos provocam a vacuolização das células no túbulo proximal, possivelmente em virtude de intensa vasoconstrição local, que pode lesionar os rins dos pacientes idosos de alto risco.

O uso de dióxido de carbono com meio de contraste e a administração de fenoldopam (um agonista da dopamina) por ocasião do procedimento diminuem a prevalência de nefrotoxicidade. Não existem dados claros indicando que o uso de manitol, furosemida ou agentes vasodilatadores renais durante o procedimento possa melhorar os resultados.

3. NECROSE PAPILAR RENAL

► Considerações gerais

A necrose papilar renal refere-se à necrose isquêmica das papilas e pirâmide medular; representa mais comumente uma

complicação da forma grave da pielonefrite crônica, estenose unilateral da artéria renal e consumo prolongado de analgésicos, particularmente fenacetina.

► Achados clínicos

Em geral, o paciente apresenta hematuria, cólica renal e, com frequência, febre alta.

► Tratamento

Na maioria dos casos, o alívio da obstrução causada pelas papilas necróticas leva à melhora da função renal. A doença tem rápida evolução para a uremia e, sem tratamento, para a morte.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

► Considerações gerais

O número de pacientes idosos que necessitam de terapia renal substitutiva (TRS) para a DRT está aumentando concomitantemente com o envelhecimento global da população e a crescente frequência com que os pacientes idosos recebem esse tratamento. O crescimento mais rápido entre os pacientes com DRT é observado nos com 65 a 74 anos. Os países exibem acentuada variação na sua tendência ao uso da TRS, refletindo, possivelmente, a variabilidade no acesso aos cuidados médicos através do mundo.

Os pacientes idosos têm menos probabilidade do que os indivíduos mais jovens de desenvolver DRT secundária à GN (exceto no Japão, onde o número de pacientes idosos com GN está aumentando), porém tendem mais a apresentar insuficiência renal devido ao diabetes tipo 2 e/ou hipertensão bem como doença vascular renal. Esses pacientes possuem muitas condições comórbidas, o que torna o seu tratamento consideravelmente mais difícil e exige um trabalho multidisciplinar bem como um conhecimento especializado da medicina geriátrica.

A experiência com pacientes idosos portadores de doenças renais e uremia ainda é limitada. Por motivos éticos, existe um número muito pequeno de estudos comparativos, não tendo sido conduzidos estudos prospectivos randomizados. Além disso, tais estudos baseiam-se em populações que diferem consideravelmente nas suas características tanto clínicas quanto sociais.

► Tratamento

A. Conduta pré-Diálise e início da diálise

Nos pacientes idosos, a insuficiência renal crônica caracteriza-se por ausência de sintomas clássicos, natureza inespecífica dos sintomas de apresentação, presença de condições comórbidas e interferência do processo de envelhecimento na interpretação dos achados. Por conseguinte, esses pacientes necessitam de triagem regular para as condições comórbidas, triagem para câncer [antígeno prostático específico (PSA), esfregaço de Papanicolaou, mamografia, US ou TC dos rins e radiografia], revisão dos medicamentos em uso, com ênfase nos medicamentos de

venda livre, possibilidade de interações medicamentosas, posologia, vacinação adequada, exame dos pés, particularmente nos pacientes diabéticos, bem como, se necessário, intervenção psiquiátrica e social.

O idoso exibe pouca correlação entre o nível sérico de creatinina e a taxa de filtração glomerular, razão pela qual é preferível monitorar a depuração da creatinina medida ou calculada a partir do nível sérico de creatinina. O aporte de sal deve ser limitado a 4 a 5 g/dia, sendo aconselhável proceder à monitoração clínica regular da sobrecarga hídrica e/ou desidratação. A prisão de ventre grave, frequente no idoso, pode exacerbar a hiperpotassemia. Na fase pré-diálise [doença renal crônica (DRC), estágios 3 e 4], o uso da eritropoietina humana recombinante (Rh-EPO) pode melhorar a qualidade de vida (QDV) e evitar o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. Com frequência, não há necessidade de restrição proteica nutricional estrita (consumo aceitável: 60 a 70 g de proteína/dia). Além disso, para evitar a acidose, deve-se dispensar atenção especial aos níveis séricos de bicarbonato.

O encaminhamento tardio a uma unidade de nefrologia está significativamente relacionado com a morte precoce. Em certas ocasiões, o problema não é que o paciente idoso não tenha sido encaminhado precocemente, mas o nefrologista pode ter demorado em instituir a diálise devido a níveis enganosos de creatinina sérica. Por esse motivo, as diretrizes da National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) sugerem a realização de estimativas semanais regulares da depuração da creatinina para evitar o início tardio da diálise. O encaminhamento precoce do paciente pode levar a melhor balanço de sal e água, bem como proporcionar melhor controle da anemia, resultando em diminuição nas taxas globais de morbidade e mortalidade. O início da diálise deve ser recomendado antes que os sintomas urêmicos se tornem francos e, em particular, antes que haja evidências de desnutrição. Um baixo nível sérico de albumina, consumo nutricional de proteína inferior a 0,7 g/kg/dia, perda de peso e diminuição da massa muscular indicam a necessidade de diálise.

B. Hemodiálise crônica

Na maioria dos países, a hemodiálise hospitalar, que constitui a principal forma de TRS no idoso, oferece muitas vantagens. A diálise é realizada por enfermeiros, o tempo de tratamento é mais curto, o contexto permite uma socialização com a equipe e outros pacientes, e existe um acompanhamento contínuo realizado pela equipe médica.

A presença de um acesso vascular funcional é fundamental para o sucesso da hemodiálise. O planejamento apropriado para esse acesso requer uma avaliação abrangente, incluindo histórico de colocação anterior de cateteres vasculares, presença de marca-passo cardíaco em prótese valvar cardíaca, aumento dos linfonodos axilares e radioterapia anterior. O diabetes e hipertensão, que constituem as causas frequentes de DRT no idoso, estão associados a vasos sanguíneos anormais. Uma boa fístula arteriovenosa de Brescia-Cimino no antebraço é a forma ideal de acesso vascular, qualquer que seja a idade do paciente. Entretanto, há maior taxa de falência primária e sobrevida mais curta com esta forma de acesso no paciente idoso. Entre os vários

substitutos vasculares, o enxerto de veia safena homóloga provou ser superior aos outros enxertos sintéticos. Em alguns pacientes idosos, particularmente os com diabetes, os enxertos sintéticos podem ser muito úteis. A trombose no acesso vascular associada à terapia com rh-EPO era mais comum em pacientes idosos com fístulas arteriovenosas e enxertos nativos. Nos casos de encaminhamento tardio, “tentativa de diálise” e falha da fístula arteriovenosa, cateteres com *cuff* e sem *cuff* podem proporcionar um acesso vascular apropriado.

A hemodiálise tem mais probabilidade de precipitar instabilidade cardiovascular no idoso. Alguns pesquisadores relataram episódios mais frequentes de hipotensão durante a diálise e/ou pós-diálise, podendo constituir um fator de risco para quedas. Em pacientes idosos que apresentam disfunção autônoma e baixa reserva cardíaca, a hipotensão durante a hemodiálise pode ser a consequência de rápida ultrafiltração. Além disso, a incidência de arritmias aumenta progressivamente com a idade, e, nesses pacientes, as arritmias podem constituir um fator de risco para morte cardíaca. Enquanto permanecerem em tratamento dialítico, os idosos poderão sofrer sangramento gastrointestinal devido a gastrite, ulceração duodenal e angiodisplasia.

Apesar de ser raramente utilizada, a diálise domiciliar constitui uma opção terapêutica muito bem-sucedida. Os indivíduos em hemodiálise domiciliar apresentam poucas complicações relacionadas com diálise.

C. Diálise peritoneal crônica (DPC)

Oferece muitas vantagens, como bom controle da hipertensão, independência de hospitais, simplicidade do acesso, melhor estabilidade cardiovascular (menos hipotensão e arritmias) e lenta remoção dos solutos. Um familiar pode realizar esse tipo de diálise, não precisando o paciente ir ao hospital 3 vezes por semana. Por outro lado, os pacientes correm maior risco de complicações, como desnutrição, mais frequente no paciente idoso do que no paciente mais jovem submetido à diálise peritoneal (DP) e que está altamente correlacionada com a mortalidade. Além disso, a presença inicial de baixos níveis de albumina correlaciona-se com a mortalidade entre os pacientes idosos submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), e a caquexia constitui uma causa frequente de morte.

Os pacientes idosos com uremia correm maior risco de infecção, visto que sofrem de imunodeficiência, desnutrição e apresentam altas taxas de doença intestinal, o que pode explicar a maior taxa de peritonite nos pacientes idosos submetidos à DP. Os pacientes acamados tendem a apresentar uma taxa ainda mais alta de peritonite. As complicações relacionadas com o uso de cateteres são raras entre os pacientes idosos submetidos à DP, provavelmente por serem menos ativos do que os mais jovens. A maior incidência de hérnias (incisionais e inguinais) em pacientes idosos submetidos à DP tem sido atribuída à fraqueza da parede abdominal.

As taxas de hospitalização são mais altas nos pacientes idosos do que nos mais jovens, particularmente nos de origem africana e diabéticos. A duração da internação varia entre 5,5 e 23,1 dias.

A DP não é extensamente usada nos pacientes idosos, visto que são incapazes de efetuar a sua própria diálise; cerca de 61,2% dos pacientes de idade muito avançada (com mais de 80 anos)

necessitam de ajuda para as trocas de diálise, os cuidados do local de saída e medicamentos. Muitos pacientes com mais de 65 anos apresentam condições comórbidas, como depressão, demência, comprometimento da visão, além de diminuição das atividades física e mental, que comprometem significativamente o seu desempenho na DP. Entretanto, com a disponibilidade de uma rede de suporte médico, de enfermagem e social, o paciente idoso pode realizar a DP domiciliar (particularmente a DP automatizada) com sucesso.

D. Transplante renal

Pode ser bem-sucedido no indivíduo idoso, sendo a sobrevida perioperatória comparável à dos receptores mais jovens. Entretanto, na Europa apenas 2% dos pacientes com mais de 65 anos e menos de 0,3% dos com mais de 75 anos recebem transplantes de rim, exceto na Noruega, onde o transplante constitui a principal forma de terapia para os pacientes com 60 a 65 anos. As menores taxas de transplante entre os pacientes idosos podem ser explicadas não apenas por uma tendenciosidade na seleção mas também pela escassez de doadores de órgãos; os pacientes de idade mais avançada tendem a ter menos doadores vivos, e as pessoas mais jovens demonstram menos vontade de doar um rim a um parente mais velho do que a um mais jovem. A escassez de rins pode ser melhorada para os receptores de idade mais avançada através do uso de doadores falecidos idosos. Os rins de doadores idosos podem ser apropriados para os receptores idosos que apresentam menor massa muscular e menos demandas metabólicas associadas à diminuição da reatividade imunológica, possibilitando, assim, o uso de esquemas imunossupressores menos agressivos, sem aumentar as taxas de rejeição. Entretanto, deve-se dispensar uma atenção especial à idade e equivalência de tamanho entre o doador e receptor e o tempo de isquemia fria, que deve ser o mais curto possível. Não foi encontrada diferença na sobrevida dos rins em uma comparação de pacientes idosos anteriormente tratados com hemodiálise ou DPAC. Nos últimos 10 anos, a melhora observada nas taxas globais de sobrevida do paciente e enxerto pode estar relacionada com a maior experiência adquirida no uso de esquemas imunossupressores mais recentes [United States Renal Data System (USRDS), Canadian Organ Replacement Register (CORR)] nos pacientes idosos.

E. Questões sociais

Com o crescente número de pacientes idosos que necessitam de diálise, um número cada vez maior também precisa de cuidados assistidos.

1. Enfermagem domiciliar — Os enfermeiros domiciliares treinados podem proporcionar ao paciente idoso uma diálise domiciliar confortável e segura, sem depender dos familiares. Além disso, a baixa taxa de infecção e hospitalização, bem como fato de não haver necessidade de transporte proporcionam significativa economia nesta população de alto risco. As taxas de peritonite e infecção do local de saída não diferem significativamente entre os pacientes submetidos à diálise assistida com enfermeiro domiciliar e os com autodiálise. O enfermeiro domiciliar pode ajudar no tratamento dos episódios de peritonite

e outras complicações, contribuindo, assim, para menor taxa global de hospitalização.

2. Unidades de diálise com reabilitação e cuidados prolongados (UDRC) — Podem fornecer diálise, fisioterapia, programa de reabilitação e terapia ocupacional a pacientes que não podem retornar à sua casa ou não podem ser mantidos em clínicas de repouso. Estas unidades possibilitam significativa redução dos custos em comparação com o tratamento hospitalar, não sendo tal economia acompanhada de qualquer deterioração na QDV do paciente idoso.

3. Diálise nas clínicas de repouso — No futuro, um número cada vez maior de indivíduos idosos deverá viver em clínicas de repouso. Um número substancial de clínicas de repouso ainda se recusa a introduzir a diálise nos cuidados diários, visto que acreditam ser difícil cuidar da população idosa com DRT, porque carecem de conhecimento acerca da diálise e da dieta para os pacientes renais, não dispõem de espaço adequado para as máquinas e suprimentos, e, por fim, existe pouca comunicação com a equipe de nefrologia.

Embora a hemodiálise seja o procedimento mais utilizado nas clínicas de repouso, os dados publicados são limitados, e até o momento não foram conduzidos estudos clínicos controlados. Os residentes de clínicas de repouso submetidos à hemodiálise gastam cerca de 15 h na unidade de diálise por semana, o que somado ao tempo de transporte, reduz o tempo das atividades de reabilitação e sociais. A necessidade de transporte pode ser superada pela construção de um centro de diálise dentro ou nas adjacências de uma instituição de enfermagem especializada.

A DP em clínicas de repouso oferece muitas vantagens e permite uma flexibilidade nos horários para os pacientes e a equipe. Nesse aspecto, o uso da DP automatizada (DPA) ou DP noturna libera o paciente para as atividades da clínica de repouso, aumenta a socialização e resulta em melhor reabilitação, melhorando a QDV. Os pacientes submetidos à DP em clínicas de repouso e centros de cuidados diários apresentam menor taxa de sobrevida do que a população geral submetida à DPAC, o que reflete provavelmente a seleção dos pacientes, uma vez que os pacientes em clínicas de repouso são significativamente mais velhos e apresentam várias condições comórbidas. Parece que a incidência de peritonite não difere significativamente da observada em indivíduos idosos não institucionalizados.

F. Questões éticas

A diálise no indivíduo idoso é um tratamento que prolonga a vida e que, para muitos desses pacientes, proporciona uma vida de qualidade. Entretanto, alguns indivíduos idosos decidem interromper a diálise devido a questões relacionadas com a QDV. Por este motivo, os profissionais de saúde devem ser totalmente honestos quando orientam os pacientes e suas famílias acerca da carga associada quando se convive com a diálise. Não podem tomar essa decisão por outros, mas devem compartilhar seus conhecimentos e sua experiência, bem como aconselhar os pacientes sem projetar seus próprios preconceitos. Quanto ao processo de tomada de decisão, as primeiras diretrizes publicadas em 1993 foram pessoais, não refletindo a opinião da maioria. Um conjunto de diretrizes de consenso, publicadas pela NKF

em 1996, permitiram a todos os pacientes analisarem as suas próprias opções. Por fim, a American Society of Nephrology e a Renal Physicians Association publicaram, em 2000, diretrizes baseadas em evidências. Todas estas publicações ressaltam que são apenas diretrizes, e não regras; enfatizam também as dificuldades do processo de tomada de decisão que surgem em virtude da natureza heterogênea dos provedores e da população de pacientes; nenhuma delas recomenda padrões obrigatórios a fim de determinar a seleção do paciente para diálise.

Algumas vezes, nem a equipe médica nem o paciente ou seus familiares têm facilidade no momento de tomar uma decisão. Nesta situação, deve-se oferecer ao paciente um período de tentativa de diálise, como, por exemplo, um período de 30 a 90 dias. Todas as diretrizes recomendam que a diálise não seja oferecida aos pacientes com doença terminal grave conhecida ou aos com grave comprometimento mental em consequência de acidente vascular encefálico, doença de Alzheimer ou disfunção neurológica. Além disso, os pacientes mantidos com diálise que desenvolvem uma doença terminal ou demência devem ter a opção

de interromper a diálise. Os pacientes que decidem suspender a diálise devem saber que irão receber um tratamento ativo e contínuo para minimizar o seu sofrimento e evitar a dor.

A interrupção da diálise é mais frequente em pacientes idosos, particularmente nos que residem em clínica de repouso. Todavia, essa elevada taxa de interrupção entre os pacientes idosos não se deve à diálise em si, mas às circunstâncias sociais e médicas associadas.

Cassidy MJD, Sims RJA: Dialysis in the elderly. New possibilities, new problems. *Minerva Urolog Nephrol* 2004;56:305.

Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L: Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:73.

Vistoli F *et al.*: Kidney transplantation from donors aged more than 65 years. *Transplant Proc* 2004;36:481.

Yamagata K *et al.*: Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):433.

Nefrologia intervencionista: procedimentos endovasculares

Theodore F. Saad, MD

57

QUESTÕES RELACIONADAS COM OS PROCEDIMENTOS INTERVASCULARES

Durante a última década, renasceu o interesse dos nefrologistas pelo controle do acesso vascular na hemodiálise. Os primeiros dias da diálise foram marcados por avanços no acesso vascular concebidos e desenvolvidos por nefrologistas visionários, como o *shunt* de Scribner e a fístula arteriovenosa (AV) de Cimino-Brescia. A aplicação da hemodiálise crônica não teria sido possível sem a confiabilidade destes meios de acesso repetidos à corrente sanguínea. Alguns nefrologistas mantiveram tal papel primário na criação e manutenção do acesso vascular, em particular na Europa. Um exemplo bem-sucedido registrou a construção de uma série de 748 fístulas AV nativas consecutivas, apresentando taxas de sobrevida de 2 anos com acesso assistido em pacientes diabéticos e em não diabéticos que variam de 75 a 96%. Durante as décadas de 1970 e 1980, pelo menos nos EUA, o interesse e envolvimento no acesso vascular diminuíram gradualmente, o que talvez se deva ao entusiasmo pelo progresso no que foi percebido como campos de estudo mais recompensadores sob o ponto de vista científico, em comparação com os problemas cotidianos de “canalização” dos acessos vasculares. Evidentemente, naquela época, nos EUA, nenhuma proficiência técnica ou atenção acadêmica, enfatizando acesso vascular foi o foco principal na maioria dos centros de treinamento em nefrologia. Em muitos programas e serviços, o controle dos acessos vasculares era tarefa exclusiva dos cirurgiões. Ao mesmo tempo, em particular nos EUA, ocorreu grande intensificação na promoção e uso de enxertos de politetrafluoroetileno (PTFE) sintético em detrimento da utilização de fístulas nativas arteriovenosas. Essa mudança foi estimulada pelas práticas mercadológicas e de reembolso; pela pouca disponibilidade de cateteres de acesso venoso a longo prazo para uso como “pontes” até a confecção de fístulas nativas; e pelo aumento do interesse em tratamentos dialíticos curtos de alta eficácia. O resultado para a comunidade nefrológica norte-americana foi o surgimento de uma grande população de pacientes hemodialíticos com alta prevalência de enxertos de PTFE, baixa utilização de fístulas AV e, talvez incidentalmente, com a mais elevada taxa de mortalidade em pacientes

em diálise de todas as nações industrializadas.* Em 1999, nos EUA 49% dos pacientes hemodialíticos estavam fazendo diálise com enxertos AV, 28% com fístulas nativas e 23% com cateteres venosos.

Durante esse rápido período de crescimento da população de hemodiálise, aumento na utilização de enxertos de PTFE e menor envolvimento de nefrologistas na conduta em relação aos problemas de acesso vascular, houve uma crise previsível no tratamento médico referente ao acesso nestes pacientes. A conduta no tocante à disfunção de acesso e trombose foi amplamente “reativa”, sendo adotada principalmente em técnicas cirúrgicas abertas. Foi subavaliado o papel da estenose venosa como contribuinte de insuficiência e trombose de enxertos AV. No final da década de 1980, os radiologistas intervencionistas começaram a reconhecer esses problemas, passando a usar suas ferramentas e técnicas nos tratamentos da disfunção de acesso. Em 1991, foi apresentado um relato sobre um método para descoagulação de enxertos hemodialíticos AV através de angioplastia e trombólise fármaco-mecânica. Logo em seguida, surgiram vários outros relatos e variações desse método que culminaram na crescente aceitação de intervenções percutâneas na conduta sobre a disfunção de acesso para hemodiálise. Entretanto, na maior parte das vezes, os nefrologistas permaneceram à margem, considerando que o acesso vascular continuava sendo domínio dos cirurgiões vasculares e, mais recentemente, dos radiologistas intervencionistas. Essa colaboração entre subespecialistas constituía o elo que faltava para o fornecimento de cuidados de acesso para hemodiálise de alta qualidade e em tempo hábil, o que inevitavelmente ocorreu em alguns ambientes. Entretanto, se a disfunção de acesso era de fundamental importância para os pacientes, as unidades de diálise e os nefrologistas, não tinha como ser a primeira prioridade para os cirurgiões ou radiologistas, criando, consequentemente, uma lacuna na prestação de serviços e uma grande oportunidade para melhorar a qualidade dos tratamentos.

O papel central do acesso vascular no tratamento dos pacientes que fazem hemodiálise não pode ser superestimado. O tratamento médico, no sentido amplo, dos pacientes hemodialíticos consiste na conduta em relação à uremia, hipertensão, equilíbrio

* N.T.: incluindo também o Brasil.

de sódio e água, anemia, metabolismo mineral, doença óssea metabólica e do estado nutricional, o que não poderá ser feito de modo adequado se o acesso para diálise não for confiável e eficaz. Deixar este aspecto fundamental do tratamento totalmente nas mãos de outros profissionais coloca o paciente e o nefrologista em uma grande desvantagem. Em circunstâncias ideais, juntando as habilidades e prioridades das equipes de acesso com as de vários outros especialistas possibilita tratar os pacientes com maior propriedade. Por outro lado, nas situações em que não for possível prestar serviços cirúrgicos ou intervencionistas em tempo hábil, os pacientes poderão sofrer com a ocorrência de problemas, tais como atraso no início da diálise, acesso hemodialítico venoso temporário, hospitalizações desnecessárias ou outros tipos evitáveis de morbidade. Esses fatos poderão resultar também em carga financeira significativamente maior para o sistema de assistência médica.

No início da década de 1990, tal tipo de problema foi reconhecido e enfrentado pelo Dr. Gerald Beathard na cidade de Austin, estado do Texas (EUA). O Dr. Beathard fez o treinamento necessário, adaptou as técnicas radiológicas intervencionistas relatadas e desenvolveu um serviço de nefrologia para o controle percutâneo do acesso vascular. Em seguida, compartilhou deliberadamente sua proficiência, treinando grupos de nefrologistas de várias práticas e formações, nos quais tive a oportunidade de participar. É extremamente marcante o fato de que, nos EUA, todos os nefrologistas intervencionistas tenham raízes que os ligam ao Dr. Beathard. Ao levarem as referidas técnicas para as suas clínicas, tais nefrologistas foram efetivamente responsáveis pelo nascimento do campo da “nefrologia intervencionista”. Quando os nefrologistas começaram a fazer essas intervenções percutâneas relacionadas com acesso, as primeiras prioridades eram dominar as técnicas, implantar instalações adequadas à execução dos trabalhos e, a seguir, enfrentar uma série de falhas nos acessos que ocorrem no dia a dia, em grande parte concentradas nos enxertos de PTFE. Embora esses fatos resultassem em melhorias imediatas e significativas nos tratamentos, tornava-se evidente que o mau desempenho dos enxertos de PTFE, em comparação com as fistulas AV nativas, estava contribuindo para taxas excessivamente elevadas de insucesso nos acessos levando a um grande volume de intervenções percutâneas. Apesar de ser um bom negócio, tal prática constituía medicina de péssimo nível. Essa conscientização culminou na fase seguinte da evolução da nefrologia intervencionista, que se caracterizou pelo controle mais amplo do acesso vascular em pacientes de hemodiálise. Para melhorar os resultados do acesso vascular, seria tolice abordar apenas os aspectos técnicos das intervenções percutâneas, sendo igualmente importantes ou de importância ainda maior os seguintes aspectos do tratamento:

- Preservação das veias periféricas para as fistulas AV nativas.
- Não inserção periférica de cateter venoso central e cateteres subclávios.
- Uso criterioso de cateteres de hemodiálise tunelizados na veia jugular interna para acesso hemodialítico temporário.
- Imediato encaminhamento do paciente a um cirurgião para a reconstrução de fistulas AV nativas.
- Educação e seleção de colegas cirurgiões dispostos a e capazes de dominar as técnicas para a criação de fistulas AV nativas.

- Obtenção de imagens pré-operatórias de veias e artérias, incluindo o mapeamento das veias por ultrassonografia (US) e venografia.
- Avaliação e tratamento das fistulas AV com mau funcionamento ou imaturas.
- Conversão de enxertos de PTFE com problemas em fistulas AV nativas “secundárias”.
- Manutenção de uma base de dados clínicos completa e precisa, com análise de qualidade regular, incluindo taxas de utilização de fistulas AV e taxas de sucesso de cateteres usados em procedimentos técnicos, taxas de complicações e nível de satisfação dos pacientes.

O reconhecimento de outro princípio essencial é imprescindível para otimizar os cuidados no acesso à hemodiálise: para cada cenário de disfunção de acesso há uma “solução melhor”. Nas soluções de acesso vascular, existe uma tendência a seguir o “caminho da menor resistência”, ou ainda pior, “o caminho do maior reembolso”, ambos bem distintos do caminho ideal. Sob a ótica do intervencionista, há sempre a tentação de achar que a melhor solução para todos os problemas é utilizar meios percutâneos. Entretanto, ocorrem situações em que as soluções cirúrgicas são preferíveis, o que, é claro, influencia em ambos os sentidos. De forma semelhante, tanto é inadequado fazer angioplastias e trombectomias frequentes e repetidas em casos de insucesso de enxertos de PTFE como tentar a descoagulação cirúrgica aberta de fistulas com trombose por causa de estenose venosa central. Conhecer a anatomia e o histórico de cada paciente constitui o elemento fundamental que permite fazer julgamentos corretos. Nesse aspecto, a manutenção de uma base de dados clínicos é essencial, permitindo ao operador avaliar totalmente o problema do acesso vascular de imediato, tomar a decisão de conduta mais apropriada com base no histórico e nos fatores anatômicos conhecidos, bem como executar o procedimento aplicável com o mais baixo risco e a maior probabilidade de sucesso nos resultados.

Sempre que um paciente se apresentar com disfunção de acesso, a solução deverá ocorrer em tempo hábil, o que poderá representar um problema mais urgente, como uma fistula AV com trombose que exija imediata intervenção para salvar o acesso e fazer a diálise. Embora não seja uma “emergência médica autêntica”, a recuperação da função de enxertos ou fistulas é extremamente importante no tratamento dos pacientes de hemodiálise, com implicações potencialmente graves para as taxas de morbidade e mortalidade a curto e longo prazos. Outros problemas de acesso menos imediatos consistem em sangramentos prolongados em locais de punção por agulha relacionados com as estenoses de ramo venoso. Embora não impeça a diálise, esta condição pode colocar o paciente em risco, provocando trombose de acesso, razão pela qual deve ser resolvida antes de se transformar em um problema urgente. Outros problemas de acesso, como a avaliação de edema em membros associados a estenoses venosas centrais ou pseudoaneurismas em crescimento, são relativamente eletivos por natureza. Em todos os casos, a meta dos programas intervencionistas deve ser a abordagem, em tempo hábil, de cada problema, minimizando as interrupções no programa de diálise dos pacientes. Os nefrologistas encontram-se em uma posição privilegiada para prestar esses serviços quando estiverem dominando as habilidades necessárias, permitindo a

adoção da conduta adequada aos problemas relacionados com o uso de diálise, antes, durante e depois dos procedimentos intervencionistas. Como alternativa, existem muitas práticas nas quais tratamentos e serviços excelentes são fornecidos por radiologistas intervencionistas ou cirurgiões vasculares. O título do indivíduo responsável pelas intervenções no acesso vascular não é tão importante quanto o conhecimento, habilidade, disponibilidade e disposição para trabalhar em conjunto com cirurgiões, nefrologistas e equipes de diálise, como parte de uma equipe multiprofissional de gerenciamento de acesso.

A American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology (ASDIN), fundada em 2000, objetiva promover a correta aplicação de procedimentos na prática da nefrologia, como imagens diagnósticas por US e colocação de cateter de diálise peritoneal, além do complemento das intervenções percutâneas exigidas na conduta em relação ao acesso vascular para hemodiálise. O foco central desta sociedade era desenvolver normas para o treinamento, certificação e acreditação para a prática das referidas disciplinas diagnósticas e intervencionistas. Tais normas foram publicadas em 2003, sendo ainda as únicas normas que disciplinam os citados procedimentos. Anteriormente, não havia normas específicas, o que resultava em enorme variação nos requisitos para treinamento e credenciamento nas instituições de prestação de serviços de assistência médica. Nos EUA, assim como em outros países, a expectativa é a de que com esta crescente consciência e aceitação de tais critérios, o treinamento intervencionista torne-se mais uniforme e rigoroso, permitindo melhorar a qualidade do atendimento e o resultado para os pacientes. Nos últimos anos, foram implantados vários programas de treinamento em nefrologia intervencionista em alguns centros acadêmicos norte-americanos. Espera-se que estes centros, na medida em que forem se desenvolvendo, avancem o padrão de treinamento, de qualidade e das pesquisas clínicas no que diz respeito ao acesso vascular.

PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES

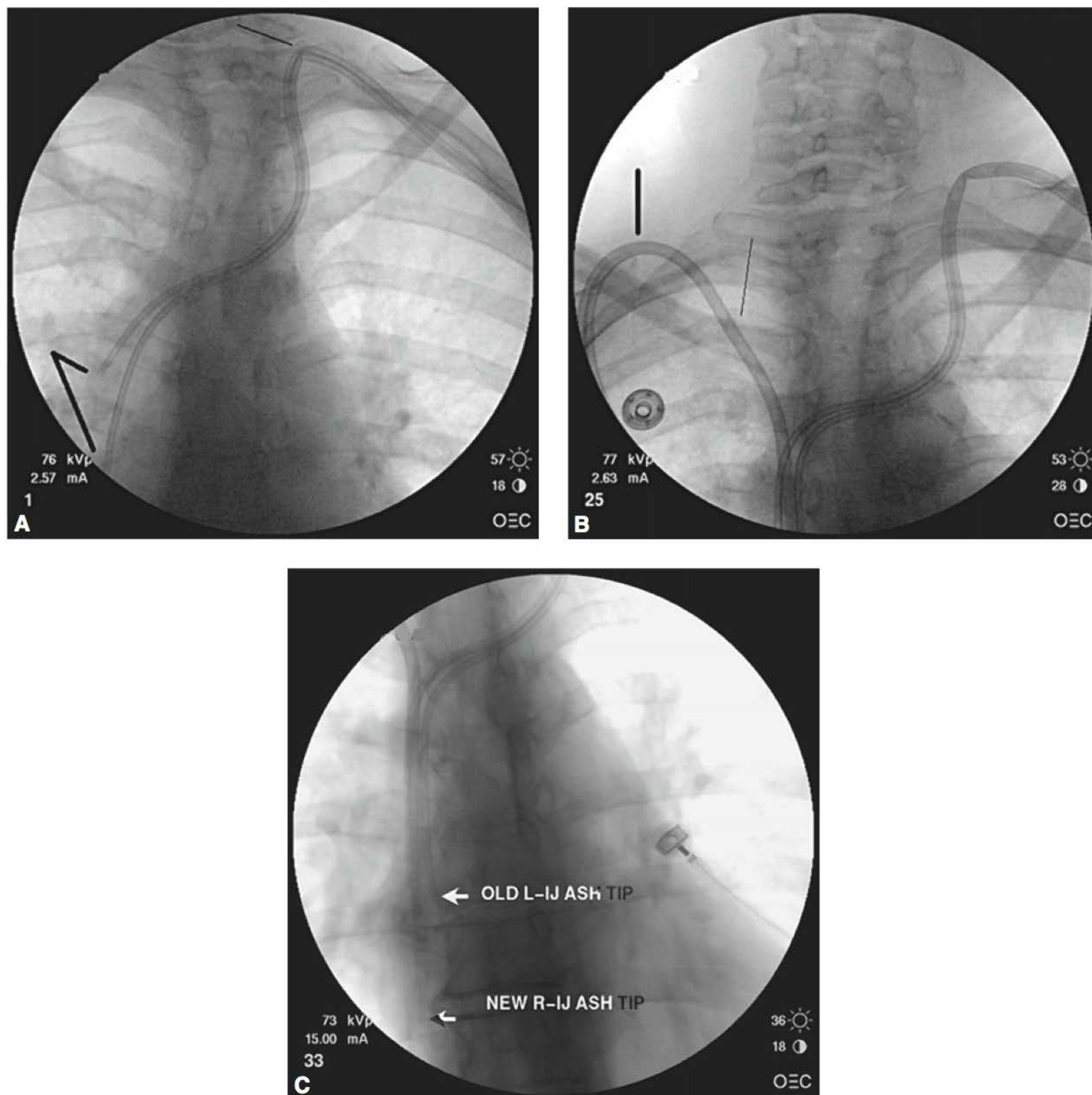
Os principais procedimentos da nefrologia intervencionista consistem na colocação e gerenciamento do uso de cateteres venosos de hemodiálise, obtenção de imagens diagnósticas de acessos arteriovenosos e veias nativas, bem como realização de angioplastia percutânea e trombectomia percutânea de acessos AV ocluídos. Outros procedimentos relacionados consistem na colocação de *stents* venosos, ligação ou embolização de ramos acessórios de fístulas nativas e implantação de portas venosas subcutâneas para acesso hemodialítico.

► Cateteres venosos para hemodiálise

O uso de cateteres venosos é o método menos desejável de acesso para hemodiálise. Em certo sentido, cada colocação de cateter venoso representa o insucesso na preparação de fístula nativa antes do início da diálise bem como fracasso em detectar acessos AV disfuncionais e intervir de forma preventiva para manter sua função ou criar novos acessos alternativos. Não obstante, os cateteres venosos são uma necessidade inevitável para muitos pacientes que não possuem um acesso AV funcional. Para a maior parte dos nefrologistas intervencionistas, a inserção de

cateteres de diálise tunelizados é o primeiro e mais básico dos procedimentos adquiridos, criando a habilidade comum para a colocação de cateteres hemodialíticos temporários. Entretanto, os riscos desse procedimento não devem ser subestimados, considerando o potencial para provocar lesões graves nos principais vasos centrais por dilatadores e cateteres de grosso calibre. O uso de orientação ultrassonográfica em tempo real é essencial para a punção venosa segura e eficiente com base em taxas mais elevadas de sucesso procedimental e menor incidência de complicações em comparação com uso apenas de marcas de referência. A abordagem inferoposterior da veia jugular interna direita é ideal porque mantém o cateter em uma posição baixa no pescoço, com mínimo desconforto para o paciente e bons resultados estéticos, além de criar uma dobra suave do cateter, evitando torção. A fluoroscopia também é recomendada para facilitar o correto posicionamento da ponta do cateter, embora as evidências que dão suporte a esse requisito sejam limitadas. Há o consenso de que o desempenho dos cateteres dialíticos crônicos é otimizado quando suas pontas são colocadas no átrio direito, tendo essa abordagem o apoio das orientações da Disease Outcomes Quality Initiative (DOQI). Todavia, tal assunto ainda permanece controverso, sendo difícil conseguir a posição desejada da ponta do cateter mesmo com auxílio de fluoroscopia e da atenção aos pontos de referência anatômica. De qualquer forma, para obter os melhores resultados possíveis, o operador deve seguir meticulosamente a técnica cirúrgica estéril, utilizar orientação ultrassonográfica para a punção venosa e prestar muita atenção no posicionamento da ponta do cateter, usando orientação fluoroscópica ou de pontos de referência. A Figura 57.1A mostra um cateter de diálise tunelizado mal colocado na veia jugular interna esquerda, com punção venosa alta usando a abordagem anterior, dobra e torção do cateter, bem como extremidades separadas estendendo-se apenas até a veia cava superior. Esse cateter não funcionou para diálise. A Figura 57.1B mostra a recolocação do cateter com um novo cateter Ash-Split (Medcomp, Harleysville, PA, EUA), usando uma punção na veia jugular interna direita a partir de uma abordagem posterior baixa com uma dobra suave no pescoço. A Figura 57.1C mostra as extremidades no novo cateter, estendendo-se até o átrio direito alto, produzindo excelente função de acordo com as necessidades da hemodiálise.

Durante os últimos anos, foram desenvolvidos dois dispositivos de acesso venoso implantáveis para hemodiálise: a valva de hemodiálise LifeSite (Vasca Inc., Tewksbury, MA, EUA) (Figura 57.2) e o Dialock Access System (Biolink Inc., Norwell, MA, EUA). Nos EUA, somente o dispositivo LifeSite se tornou comercialmente disponível. O sistema LifeSite consiste em duas valvas subcutâneas implantadas de forma independente, cada qual conectada a um cateter de lúmen único inserido no átrio direito. Estas valvas são acessadas com agulhas de calibre 14 através de um trato de *Buttonhole*. A desinfecção com álcool isopropílico antes e depois de cada acesso da agulha de diálise é essencial para diminuir a ocorrência de infecções sérias causadas pelo dispositivo. O sistema LifeSite aumenta a vida útil do acesso e resulta em taxas mais baixas de infecção em comparação com os cateteres de diálise convencionais. Os nefrologistas intervencionistas foram os instrumentadores nos testes clínicos do LifeSite e continuam sendo nas aplicações do sistema na prática diária. Entretanto, a implantação desses dispositivos é



▲ **Fig. 57.1** **A.** Má colocação de cateter hemodialítico com *cuff* tunelizado na veia jugular interna esquerda, usando uma abordagem superoanterior. A curvatura apresenta brusca torção no pescoço (linha fina), e as extremidades se localizam na veia cava superior (linhas em negrito). O fluxo sanguíneo foi insuficiente para dar suporte à hemodiálise. **B.** O mesmo paciente com a correta colocação de cateter jugular interno direito, usando uma abordagem inferoposterior (linha fina), apresentando uma curvatura suave no pescoço (linha em negrito), antes da remoção de cateter com problemas. **C.** O mesmo paciente mostrando as extremidades do novo cateter da veia jugular interna direita estendendo-se até o átrio direito. (Cortesia de TF Saad.)

associada a um tempo longo, habilidades específicas, riscos elevados e custos consideravelmente maiores, fatores que devem ser levados em consideração no uso de tais dispositivos *versus* o dos cateteres venosos convencionais. Além disso, há também uma significativa “curva de aprendizado” para os médicos que fazem a implantação e a equipe de enfermagem, o que exige a

manutenção de um certo número de pacientes em programas com o dispositivo LifeSite para que os resultados obtidos sejam consistentes.

Como o produto não teve ampla aceitação na maioria das comunidades de nefrologia, o fabricante (Vasca Inc.) finalmente decidiu retirar o LifeSite do mercado em 2005.



▲ **Fig. 57.2** Sistema de cânula e de valva de hemodiálise LifeSite, disponível como acesso hemodialítico venoso crônico ou temporário a longo prazo com implantação total. Duas valvas e cânulas separadas são utilizadas para retirar e retornar o sangue com agulhas de calibre 14 inseridas através de um trato de *buttonhole* em cada valva.

► Disfunção de acesso arteriovenoso

As estenoses associadas a enxertos AV, causadas por hiperplasia neointimal, ocorrem na anastomose venosa ou em suas proximidades. Esta condição pode ser deflagrada por fluxo sanguíneo turbulento, pela força de cisalhamento da parede dos vasos e pela incompatibilidade material entre enxertos sintéticos e veias. A proliferação de células musculares lisas, células endoteliais e fibroblastos provoca estenose, como mostra a Figura 57.3. A fisiopatologia da estenose que afeta as fístulas AV nativas não é tão estudada ou compreendida, podendo envolver diferentes fatores na ausência de anastomose venosa cirúrgica ou de matéria sintética. Os traumatismos na veia durante a manipulação cirúrgica ou causados por cateteres intravenosos podem ser fatores que contribuem para esta condição. A estenose pode também afetar outros locais no sistema de acesso AV, tais como fístulas nativas ou enxertos sintéticos, o que inclui a anastomose arterial (Figura 57.4), a fístula por si própria ou a veia periférica de drenagem (Figuras 57.5 e 57.6), as veias centrais (Figura 57.7) ou, no caso dos enxertos sintéticos, o próprio corpo do enxerto. Se não tratada, a estenose progressiva resulta em redução no fluxo

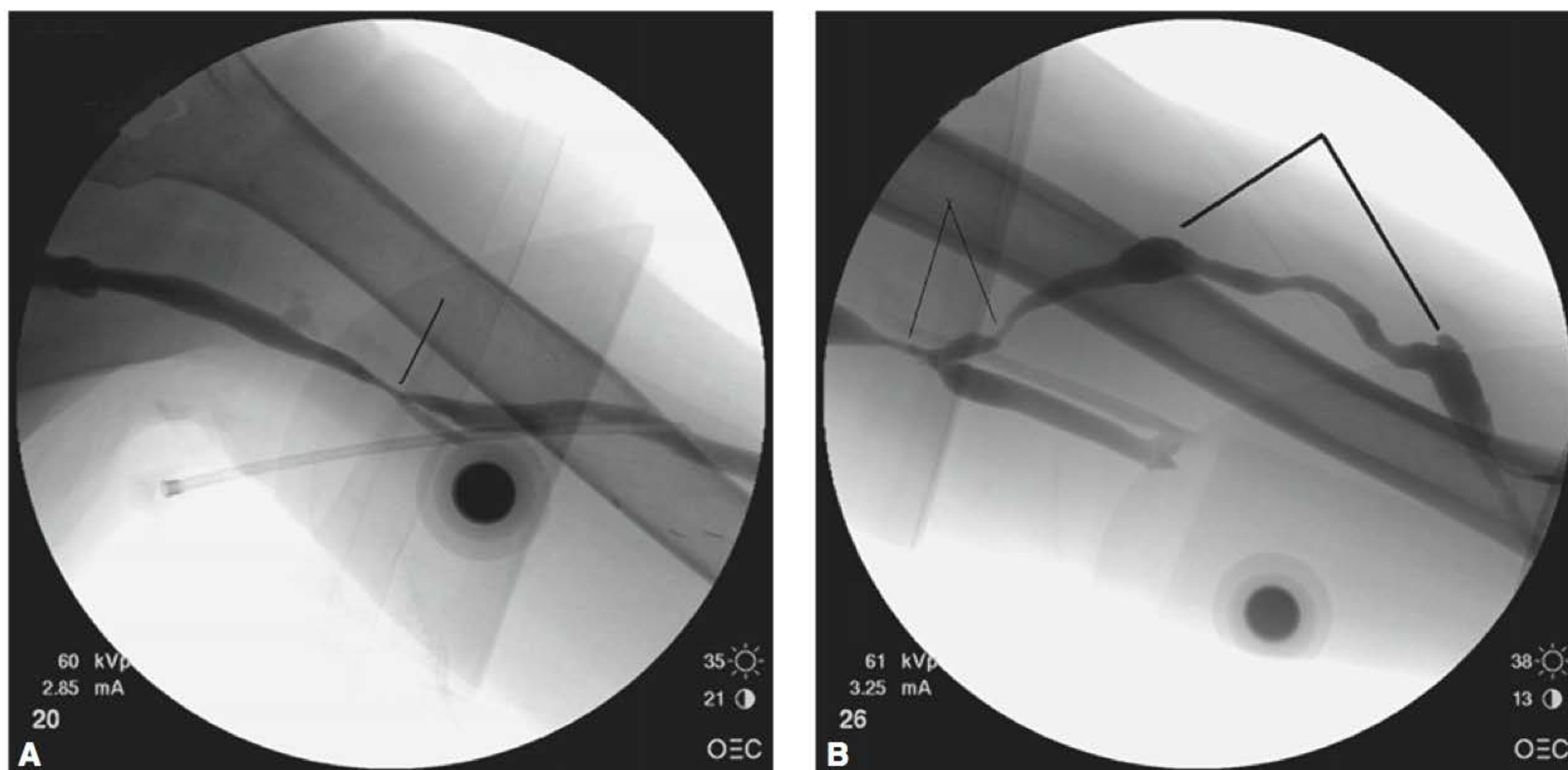
sanguíneo do acesso, em hemodiálise ineficaz e, finalmente, em trombose no acesso.

Inúmeros estudos avaliaram o papel das triagens e intervenções preventivas de estenose, associada a enxertos AV sintéticos para hemodiálise, na manutenção da função e prevenção de trombose. Esses estudos se baseiam na premissa de que a disfunção de enxertos e a trombose estão normalmente associadas a estenoses no ramo venoso, tipicamente na anastomose venosa. A obstrução do fluxo de saída resulta na redução do fluxo de acesso AV, com um grande gradiente de pressão ao longo da estenose, gerando pressões dentro do acesso que se elevam na direção do valor da pressão arterial. A utilidade dos bons históricos e exames físicos de acessos não pode ser subestimada no processo de detecção da estenose. Sangramentos prolongados no local de inserção da agulha e ausência de “frêmito” proeminente são indicações de estenose de ramo venoso ou de problemas de fluxo que podem predispor os pacientes à incidência de trombose. Estudos iniciais sugeriam que pressões elevadas, medidas através da agulha venosa de diálise durante a hemodiálise, eram preditoras de trombose em enxerto de PTFE, e que a angioplastia preventiva de tais lesões era eficaz para reduzir a taxa de trombose causada por enxertos. Essa técnica relativamente grosseira pode ser aprimorada por reduções nos fluxos do circuito de diálise, análises mais sofisticadas da pressão venosa dinâmica ou medições das pressões estáticas em enxertos na ausência de fluxo no circuito de diálise. Vários estudos mostraram que as medições periódicas das taxas de fluxos de acesso são muito úteis para detectar estenose de enxertos, resultando as intervenções em casos de fluxos reduzidos ou baixos em redução da trombose do enxerto. Entretanto, ainda existe alguma controvérsia sobre este assunto e, além do mais, não está claro se as intervenções preventivas resultam em sobrevida mais longa dos acessos.

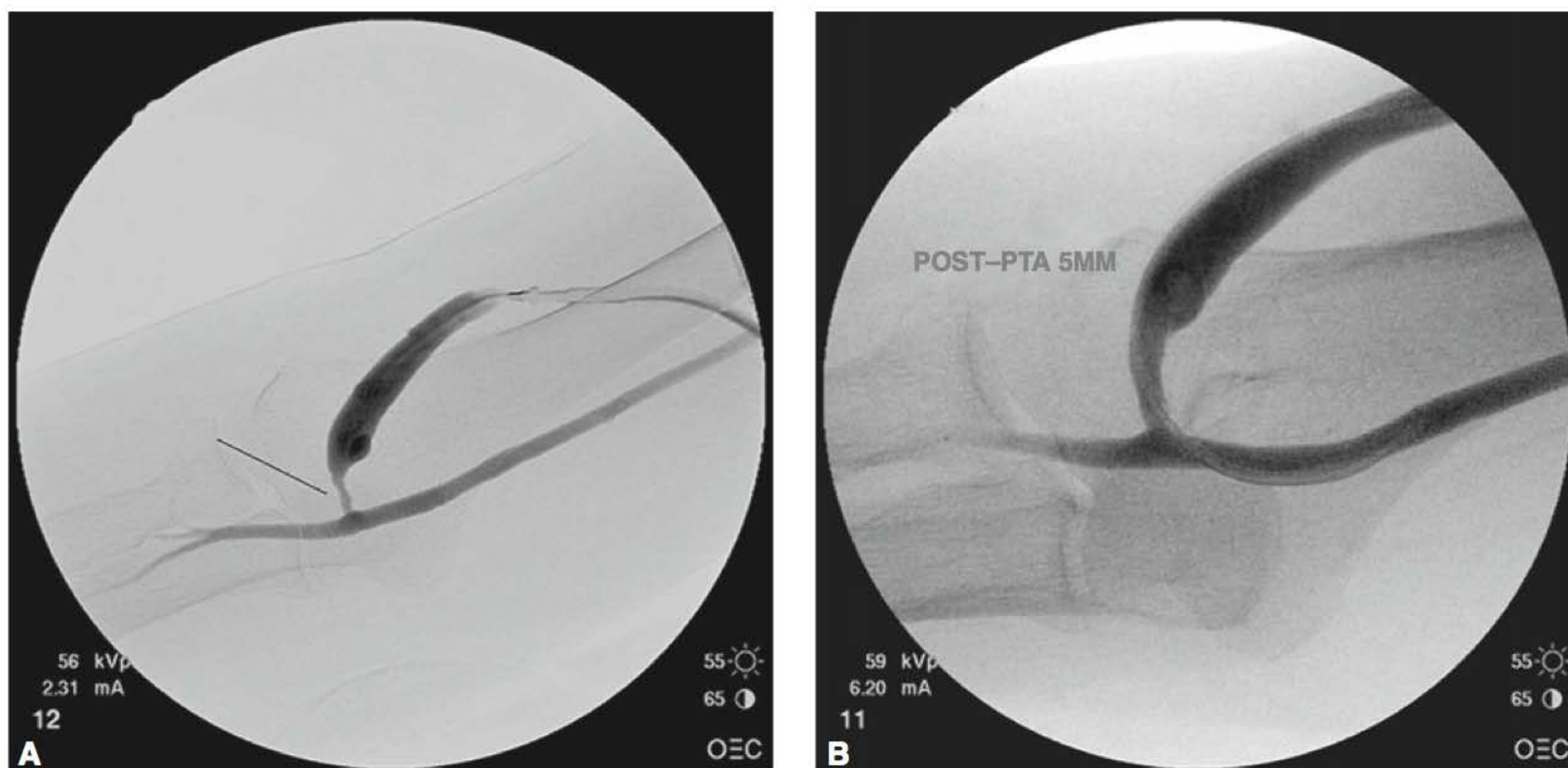
É importante observar que não há estudos publicados comparáveis que avaliem as triagens e intervenções para as fístulas AV nativas a despeito do fato de que esta é a forma preferida de acesso para hemodiálise. Considerando que a comunidade nefrológica norte-americana se encontra em uma fase de transição bem-sucedida para as populações de pacientes dominadas por fístulas nativas em vez de enxertos sintéticos, as questões relacionadas com as avaliações e intervenções em casos de falhas de enxertos de PTFE se tornarão cada vez menos relevantes.

► Angioplastia transluminal percutânea

A angioplastia das estenoses vasculares é uma ferramenta essencial na conduta frente à disfunção de acessos para hemodiálise. Os princípios e técnicas da angioplastia percutânea são bem definidos, devendo ser dominados por nefrologistas intervencionistas, radiologistas ou cirurgiões que executam esse procedimento. No entanto, há consideráveis controvérsias em torno da “eficácia terapêutica” da angioplastia. Embora quase sempre seja possível dilatar estenoses e conseguir melhor aparência sob o ponto de vista anatômico, não está suficientemente claro se isso pode resultar em resolução sustentada das estenoses ou melhora da patência de acessos a longo prazo. O recuo elástico da área estenosa pode ocorrer imediatamente depois de angioplastias aparentemente bem-sucedidas. O procedimento angioplástico propriamente dito causa danos vasculares, podendo promover



▲ **Fig. 57.3** **A.** Enxerto de PTFE na parte superior do braço esquerdo com estenose grave na anastomose venosa da veia braquial proximal. **B.** Enxerto de PTFE na parte superior do braço esquerdo com pseudoaneurismas do enxerto (linhas em negrito) e estenose na anastomose venosa da veia braquial proximal (linhas finas). (Cortesia de TF Saad.)

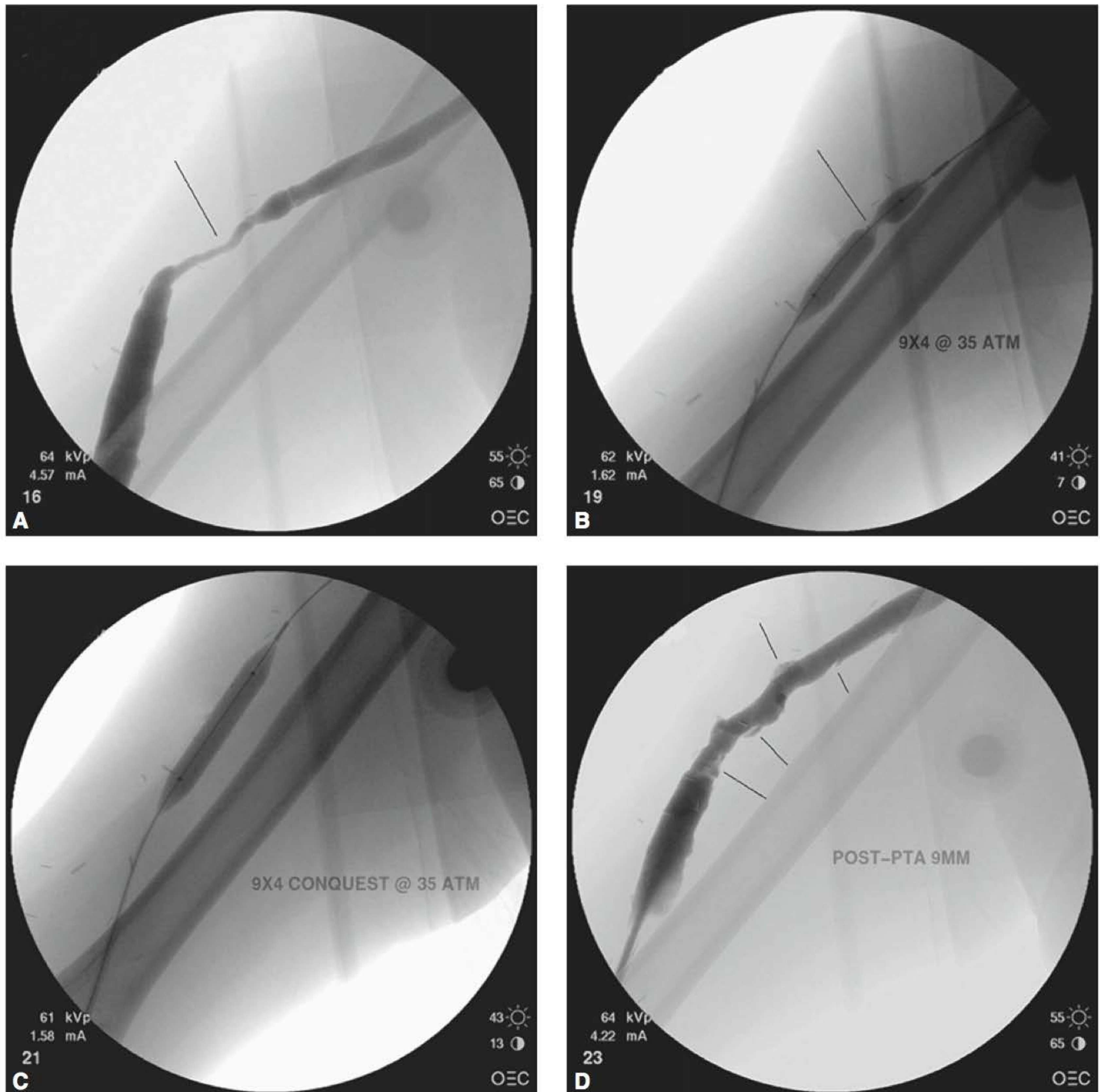


▲ **Fig. 57.4** **A.** Fístula arteriovenosa na veia cefálica da parte superior do braço direito com fluxo inadequado em decorrência de estenose grave na anastomose arterial e porção contígua da veia cefálica. **B.** Anastomose arterial depois de angioplastia com balão de 5 mm com melhora no fluxo e desempenho da fístula. (Cortesia de TF Saad.)

rápidas restenoses. Há lesões óbvias que respondem mais favoravelmente a correções cirúrgicas com maior duração da patência em comparação com os tratamentos percutâneos.

Cabe observar que algumas estenoses venosas, em especial as relacionadas com fístulas nativas AV, são bastante resistentes

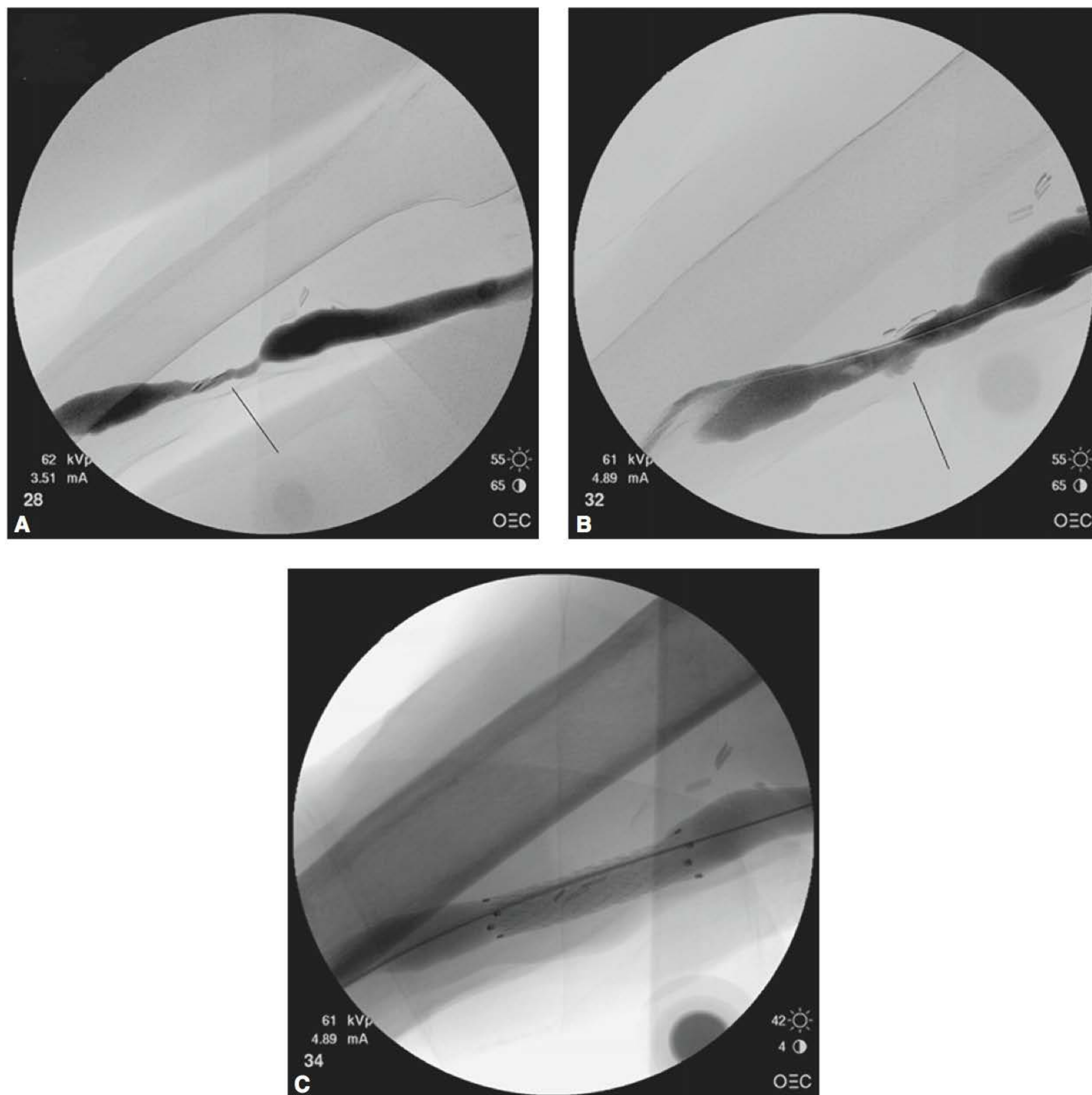
a expansões, embora possam ser dilatadas com sucesso usando balões cortantes especiais ou angioplastia com pressão ultra-alta. Os balões angioplásticos convencionais caracterizam-se por “pressões de ruptura” de 12 a 14 atm, sendo operados em pressões de até 50% acima desse nível. Contudo, mesmo tal nível



▲ **Fig. 57.5** **A.** Fístula arteriovenosa de artéria braquial da parte superior do braço direito para veia cefálica transposta com estenose grave no meio da veia cefálica, nas proximidades da região justaestenótica. O exame revelou pulsação proeminente da fístula e frêmito fraco. **B.** Angioplastia de 9 mm de pressão ultra-alta, usando um balão Conquest (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, EUA) a 35 atm, com perda persistente grave do balão. **C.** Perda do balão anulada depois de angioplastia sustentada a mais de 35 atm. **D.** A imagem obtida depois da angioplastia mostra resolução da estenose associada à melhora do frêmito palpável no exame. Observar a aparência desigual do lúmen da fístula no local da angioplastia. (Cortesia de TF Saad.)

pressórico não é suficiente para dilatar algumas lesões resistentes, que podem exigir o uso de balões de pressão ultra-alta, como o já citado balão Conquest, com pressão de ruptura de 30 atm. A Figura 57.5A mostra uma fístula de veia cefálica na parte superior do braço direito, encaminhada para avaliação de sangramento excessivo no local da agulha de diálise. O exame físico revelou que a fístula estava firme e acentuadamente pulsátil, com frêmito

pouco palpável. Uma estenose grave foi apresentada na porção média da veia cefálica da parte superior do braço, correlacionando-se com o histórico e exame físico. A lesão foi extremamente resistente aos efeitos da angioplastia (Figura 57.5B) e, finalmente, respondeu com insuflagem sustentada a uma pressão ultra-alta superior a 35 atm (Figura 57.5C). No período pós-angioplástico, houve melhora no fluxo com recuperação do frêmito palpável;



▲ **Fig. 57.6** **A.** Fístula na veia basílica da parte superior do braço direito com estenose grave na junção entre a veia basílica e a veia braquial, com rápida recorrência 1 e 2 meses após a angioplastia. **B.** Pós-angioplastia usando um balão Conquest (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, EUA) a mais de 35 atm. Recuo e leve extravasamento no período pós-angioplástico (linha fina) com fluxo fraco persistente e exame predominantemente pulsátil. **C.** Após a colocação de um enxerto do tipo *stent* traqueobrônquico Fluency de 10 mm × 40 mm (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, EUA) com eliminação da estenose bem como recuperação do fluxo e frêmito satisfatórios. No período posterior, a função da fístula era excelente, sem necessidade de nova intervenção nos 10 meses de acompanhamento subsequentes. (Cortesia de TF Saad.)



▲ **Fig. 57.7** **A.** Paciente canceroso recebendo hemodiálise através de um enxerto de PTFE na extremidade superior direita que se apresentou com inchaço grave no braço direito. Havia histórico de múltiplos cateteres anteriores na veia subclávia. A estenose subclávia direita e a quase oclusão da veia braquiocefálica direita (linha em negrito) estavam associadas à hipertensão venosa evidenciada por inúmeras veias colaterais dilatadas (linhas finas). Observar a extremidade do cateter de infusão do lado esquerdo na veia cava superior. **B.** Depois da angioplastia de 12 mm e colocação de endoprótese biliar Wallstent de 14 mm × 40 mm (Boston Scientific, Natick, MA, EUA) na veia subclávia direita e veia braquiocefálica. As margens do *stent* não possuem marcadores radiopacos (linha finas). (Cortesia de TF Saad.)

o fistulograma mostrou melhora da estenose com um lúmen vascular defeituoso provavelmente representando cisalhamento e ruptura da íntima (Figura 57.5D), situação que indica o procedimento angioplástico propriamente dito danoso para os vasos, e podendo estimular fatores locais que levem a uma hiperplasia neointimal, contribuindo, finalmente, para a incidência de restenose.

► Trombectomia percutânea

Antes da década de 1960, o tratamento da trombose de acesso AV era quase exclusivamente cirúrgico. O diagnóstico de estenose venosa associada era limitado, e raras as intervenções preventivas. Depois das primeiras publicações sobre os métodos percutâneos para a descoagulação de enxertos AV, surgiram vários relatos de dispositivos e técnicas destinadas à descoagulação de acessos para hemodiálise. Na maioria das vezes, nenhum método ou dispositivo tem alguma vantagem sobre os outros em termos de sucesso procedimental e complicações ou de duração da patência do acesso. O principal determinante do resultado é a correção de estenoses subjacentes ou outras condições responsáveis pela trombose. O progresso mais importante foi feito no tratamento das tromboses das fístulas AV nativas. Até pouco tempo, considerava-se impossível salvar as fístulas nativas com trombose. Mas, atualmente vários estudos mostraram que a trombectomia percutânea das

fístulas nativas pode apresentar excelentes resultados, variando de 76 a 94%. A maior parte desses estudos, assim como nossa própria técnica de aspiração de trombos, envolve uma combinação de trombólise farmacológica e/ou remoção mecânica de coágulos ou maceração, com nenhuma diferença comprovada na eficácia ou segurança dos diferentes métodos. A patência secundária das fístulas a longo prazo, depois de descoagulação bem-sucedida, também é muito favorável, permanecendo patentes 50 a 86% depois de 24 meses. É importante enfatizar que, para atingir esta patência secundária ou “assistida” e para evitar a repetição das tromboses, talvez seja necessário realizar outras intervenções percutâneas. Nos EUA, na medida em que continuamos a aprimorar a utilização das fístulas nativas, e em outros países em que isso já foi feito, a ênfase será evidentemente na aplicação de técnicas percutâneas intervencionistas para a manutenção da função das fístulas nativas. Além disso, enquanto tentamos criar fístulas funcionais em uma quantidade maior de pacientes com veias de má qualidade, provavelmente as taxas de disfunção e trombose das fístulas nativas serão muito mais elevadas em tais fístulas “marginais” do que nas anteriormente relatadas.

► Stents venosos

O papel dos *stents* endovasculares no tratamento da estenose associada a acessos arteriovenosos para hemodiálise não é muito

bem definido e algo controverso, fato que diverge em relação às estenoses das artérias coronária e renal, em que a colocação de *stents* primários tem ampla aceitação como o padrão adequado para a maioria das lesões. Não há dados mostrando claramente que os resultados dos *stents* são melhores do que os apresentados pela angioplastia simples nas aplicações em acessos vasculares para hemodiálise. De maneira geral, os *stents* não devem ser colocados em locais em que revisões cirúrgicas definitivas seriam viáveis sob o ponto de vista técnico, tendo em vista a oportunidade de função de acesso prolongada depois desse tipo de revisão. A colocação de *stent* deve ser considerada apenas depois do insucesso da angioplastia convencional decorrente de recuo imediato, ruptura ou rápidas restenoses repetidas, ou no tratamento das oclusões vasculares completas.

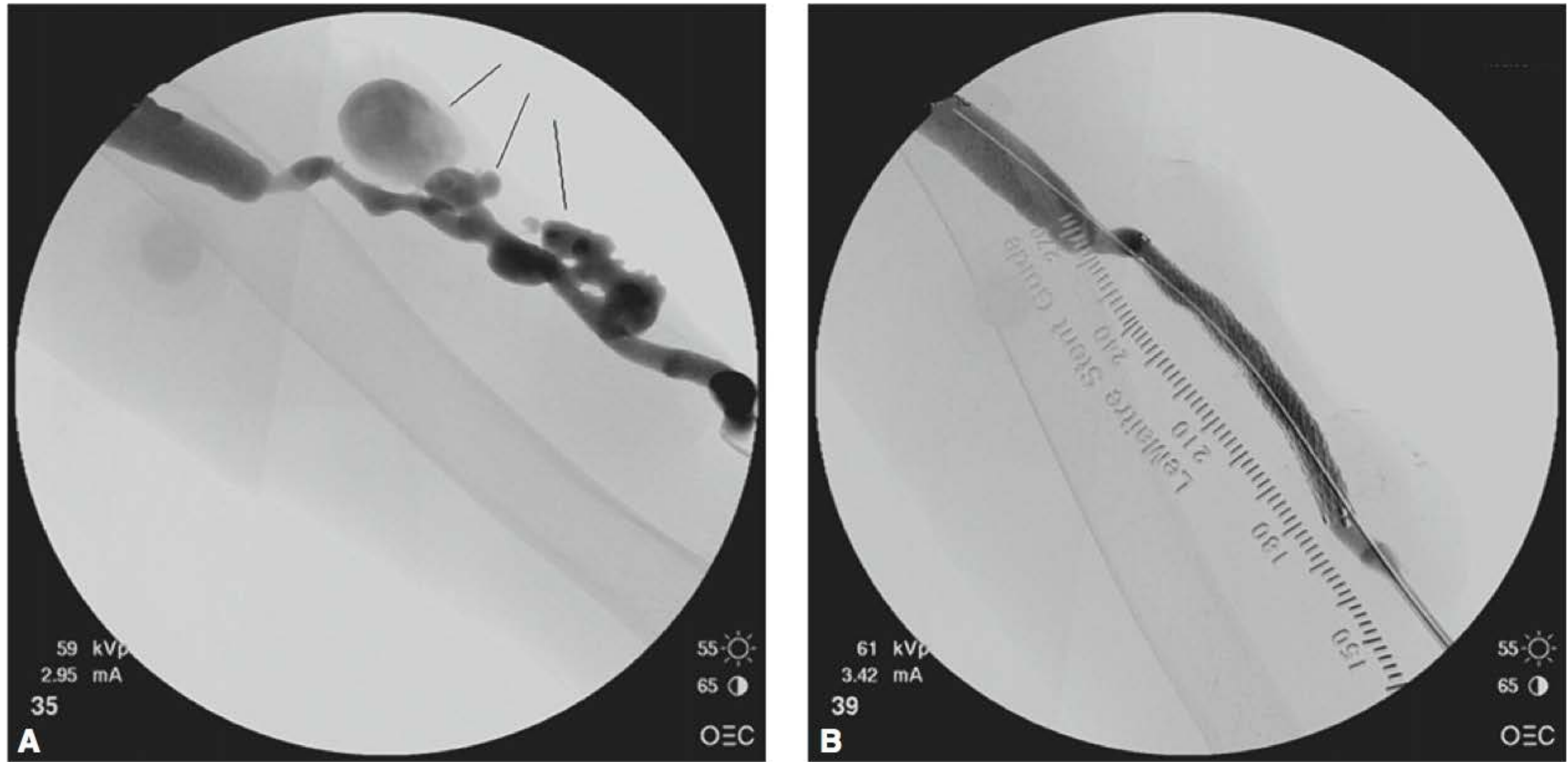
Há uma grande variedade de *stents* metálicos autoexpansíveis adequados a esse tipo de aplicação, embora apenas a endoprótese de aço inoxidável Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, EUA) tenha sido aprovada nos EUA para indicações venosas centrais. Outros *stents* têm indicações biliares, traqueobrônquicas ou arteriais, porém geralmente são utilizados no sistema venoso embora não constem nas indicações previstas na bula. O *stent* de nitinol (liga de níquel e titânio) é a principal alternativa, possuindo força radial melhorada, flexibilidade e outras vantagens em relação às propriedades materiais dos *stents* de aço inoxidável. Um estudo retrospectivo não controlado recente usou o SMART Stent de nitinol (Cordis/Johnson & Johnson, Warren, NJ, EUA) no tratamento da estenose de veias centrais ou periféricas, demonstrando patência

primária de 14,9 e 8,9 meses, respectivamente. Esse estudo sugeriu também que o SMART Stent conferia períodos mais longos de patência de acesso sem intervenção quando comparado com a angioplastia. É evidente que serão necessários novos estudos a fim de determinar indicações mais apropriadas para os *stents* venosos. Possivelmente, os *stents* com eluição de medicamentos utilizados nos tratamentos da estenose por acesso AV de hemodiálise possam resultar em restenose menos rápida e menos grave através da inibição de respostas proliferativas locais. Um dos desafios para a comunidade nefrológica intervencionista é assumir a liderança nesses estudos e avançar a base científica clínica aplicável aos cuidados de acessos vasculares.

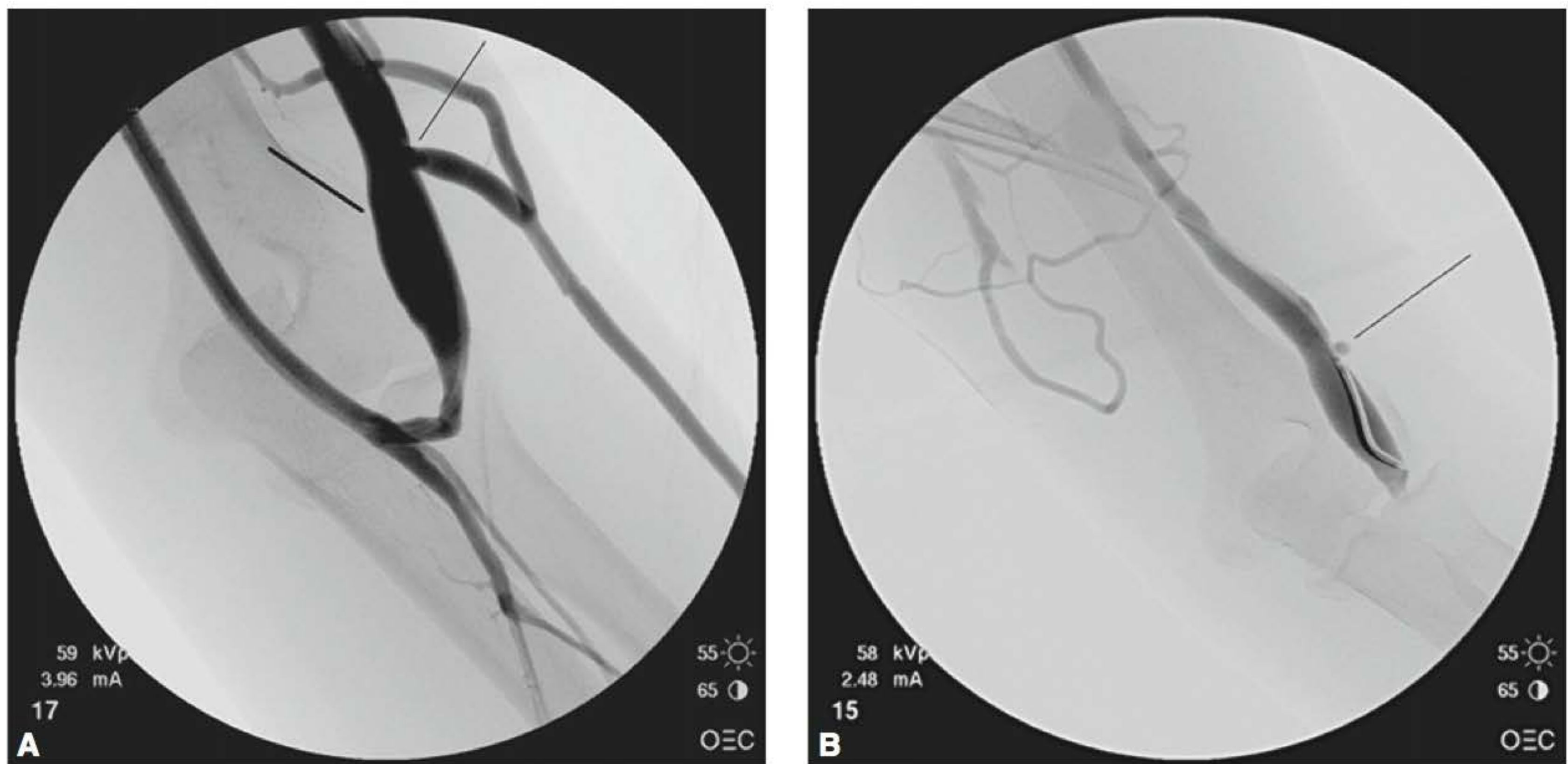
Os locais potenciais para a colocação de *stents* são as veias de drenagem periférica relacionadas com fístulas nativas (Figura 57.6) ou enxertos sintéticos, veias centrais (Figuras 57.7 e 57.8), anastomoses venosas de enxertos ou intraenxertos para tratamento de estenose. Os enxertos de *stent* revestidos podem ser particularmente úteis nos tratamentos de pseudoaneurismas de enxerto ou nas fístulas em situações em que o reparo cirúrgico aberto não seja aplicável. A Figura 57.9A mostra um segmento de enxerto de PTFE na parte superior do braço esquerdo com vários pseudoaneurismas de grande porte resultantes da dificuldade de canulação da agulha e do fechamento inadequado dos locais de punção. A colocação de um enxerto de *stent* traqueobrônquico Fluency de 8 mm × 80 mm (Bard Peripheral Vascular Inc., Tempe, AZ, EUA) excluiu completamente os pseudoaneurismas (Figura 57.9B).



▲ Fig. 57.8 **A.** Paciente tendo enxerto na parte superior do braço direito com edema grave na extremidade superior direita. Havia oclusão nas veias braquiocefálica e subclávia direita com congestionamento colateral venoso extensivo (linhas finas). Observar o retardo no enchimento da veia inominada esquerda e da veia cava superior (linhas em negrito) através de colaterais. **B.** Depois da angioplastia de 12 mm e colocação de um SMART Stent de 14 mm × 60 mm nas veias braquiocefálica e subclávia direita com significativa resolução do fluxo venoso colateral. Observar os marcadores radiopacos nas margens do *stent* (linhas finas). (Cortesia de TF Saad.)



▲ **Fig. 57.9** **A.** Segmento de enxerto de PTFE na parte superior do braço esquerdo com vários pseudoaneurismas de grandes dimensões (linhas finas) resultantes da dificuldade de canulação da agulha e do fechamento inadequado dos locais de punção. **B.** Colocação de um enxerto de *stent* traqueobrônquico Fluency de 8 mm × 80 mm com exclusão total dos pseudoaneurismas. (Cortesia de TF Saad.)



▲ **Fig. 57.10** **A.** Fístula entre a artéria braquial e a veia cefálica na parte superior do braço esquerdo com uma única grande veia acessória (linha fina) desviando o fluxo da veia cefálica (linha em negrito). **B.** A ligação da veia acessória foi feita com a eliminação do fluxo neste vaso na repetição do fistulograma. Observar o pequeno coto na origem do ramo ligado (linha fina). (Cortesia de TF Saad.)

► Ligação de ramificações acessórias de fístulas

Para uso em acesso de hemodiálise, as fístulas nativas devem ter fluxo suficiente através de uma ou mais veias acessíveis. Em casos selecionados, as veias acessórias podem desviar o fluxo da veia dominante da fístula para ramificações inadequadas ao acesso por agulha, o que pode deixar um fluxo insuficiente através da veia dominante para diálise, em especial nas situações em que o suprimento de sangue for relativamente fraco em decorrência de artérias periféricas muito pequenas ou enfermas, pressão arterial baixa ou débito cardíaco insuficiente. Nestas circunstâncias, além da correção de qualquer estenose limitante de fluxo, a ligação ou embolização de veias acessórias melhoram o desempenho da fístula, o que pode ser feito com o uso de técnicas minimamente invasivas e a confirmação imediata da oclusão bem-sucedida da ramificação. A Figura 57.10A mostra uma fístula entre a artéria braquial e a veia cefálica na parte superior do braço com uma única veia acessória desviando o fluxo do vaso preferencial; essa fístula não estava funcionando bem para hemodiálise devido à maturação inadequada do vaso e à dificuldade de acesso por agulha. Foi necessário ligar a veia acessória com a eliminação do fluxo para esse vaso em fistulogramas repetidos (Figura 57.10B). Durante a seleção de veias acessórias para oclusão, recomenda-se tomar muito cuidado para não sacrificar veias que, no final, poderão ser adequadas para canulação com agulha ou úteis para revisões cirúrgicas. Além disso, nunca se deve sacrificar as veias colaterais que fornecem fluxo de drenagem, em decorrência de oclusão ou estenose da veia dominante. Nesses casos, a estenose que prejudica a drenagem normal deve ser corrigida antes de considerar o sacrifício de quaisquer ramificações venosas.

FUTURO DA NEFROLOGIA INTERVENCIONISTA

A nefrologia intervencionista constitui um campo apaixonante que se encontra em rápida evolução. É extremamente importante abordar e solucionar os problemas críticos de acesso vascular que surgem em pacientes de hemodiálise.

Nossa capacidade de fornecer serviços eficazes, de alta qualidade e em tempo hábil está focada no tratamento desses pacientes bem como na operação de nossas clínicas e unidades de diálise. Além disso, nosso papel como nefrologistas é criar várias oportunidades para melhorar o acesso vascular, como a preservação precoce de veias, criação de acesso AV antes da necessidade de diálise, minimização do uso de cateteres venosos, monitoramento e triagem para a disfunção de acesso, bem como planejamento para a criação de fístulas nativas secundárias em antecipação a problemas de acesso. Ao trabalharmos em conjunto com cirurgiões, radiologistas, enfermeiras e técnicos em diálise, nosso desafio é continuar melhorando a qualidade dos cuidados de acesso em pacientes de diálise. As melhorias nos cuidados de acesso para hemodiálise resultarão em taxas mais elevadas no uso das fístulas nativas, taxas mais baixas de morbidade e mortalidade, menos exigências para o tratamento dos pacientes e redução dos custos para o sistema de saúde pública.

Asif A *et al.*: Venous mapping using venography and the risk of radio-contrast-induced nephropathy. *Semin Dialysis* 2005;18:239.

Beasley C *et al.*: Fistula first: an update for providers. *Nephrol News Issues* 2004;18:88.

Churchill DN e Moist LM: Is percutaneous transluminal angioplasty an effective intervention for arteriovenous graft stenosis? *Semin Dialysis* 2005;18:190.

Clark TWI: Nitinol stents in hemodialysis access: *J Vasc Interv.*

Clark TWI e Rajan DK: Treating intractable venous stenosis: present and future therapy. *Semin Dialysis* 2004;17:4.

Saad TF e Vesely TM: Venous access for patients with chronic kidney disease: *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1041.

Trerotola SO *et al.*: Hemodialysis-related venous stenosis: treatment with ultrahigh-pressure angioplasty balloons. *Radiology* 2004;231:259.

Vogel PM e Parise C: SMART Stent for salvage of hemodialysis Access grafts. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1051.

White J J *et al.*: Treatment of hemodialysis AV graft stenosis: stents resurgent. *Kidney Int* 2005; 67: 772.

Nefrologia intervencionista: procedimentos com cateteres para diálise peritoneal

Stephen R. Ash, MD, FACP

58

► Considerações gerais

Além de ser uma terapia domiciliar diária contínua, a diálise peritoneal (DP) oferece uma série de vantagens aos pacientes portadores de doença renal terminal final (DRT); todavia, ainda é uma forma subutilizada de terapia de reposição renal. Dados recentes demonstram que, nos EUA, cerca de 50% dos pacientes com DRT preferem e exigem a DP como modalidade de escolha para terapia de reposição renal. Entretanto, somente 12% de tais pacientes iniciam essa forma de terapia. Uma grande variedade de fatores, como a inserção de acesso para o DP em tempo hábil, provavelmente seja responsável pela significativa subutilização da DP. Recentemente, a atenção voltou-se para o aumento da utilização de tal modalidade de terapia de reposição renal. Para tanto, os nefrologistas intervencionistas tomaram a iniciativa de executar procedimentos relacionados com o acesso para o DP, tais como inserção de cateter, remoção de cateter e reposicionamento de cateteres migrados. Há farta documentação sobre segurança e sucesso dos procedimentos relacionados com o acesso para a DP por nefrologistas.

Este capítulo apresenta uma revisão dos tipos de cateter utilizados em DP, procedimentos para a colocação de cateteres e conduta frente a algumas complicações relacionadas com o uso de cateteres. Além disso, enfatiza a importância, viabilidade e vantagens da execução dos procedimentos de acesso à DP por nefrologistas.

► Cateteres peritoneais crônicos

A. Tipos

Os cateteres para uso crônico em DP são planejados para serem usados por períodos longos que podem variar de alguns meses a anos. Estes cateteres são fabricados com materiais flexíveis, como borracha siliconizada ou poliuretano. Em geral, a porção intraperitoneal contém orifícios laterais de 1 mm, possuindo uma das versões fendas ou ranhuras lineares em vez de orifícios laterais. Todos os cateteres peritoneais para uso crônico têm um ou dois *cuffs* extraperitoneais de Dacron cuja função é promover respostas inflamatórias locais. A presença desses *cuffs* produz um plugue fibroso que fixa o cateter na posição, evitando vazamento de fluidos e migração bacteriana ao redor do cateter.

Os cateteres peritoneais para uso crônico são os mais bem-sucedidos entre todos os dispositivos de acesso transcutâneo, sendo a sua sobrevida medida em anos em vez de dias ou meses. Entretanto, as falhas no acesso peritoneal ainda constituem motivo de frustração em todos os programas de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), além de serem a razão pela qual cerca de 25% dos pacientes desistem de participar desses programas. O aumento no sucesso dos programas de DPAC exige a otimização do uso dos cateteres peritoneais. Nos dias atuais, o método de colocação exerce maior efeito sobre os resultados do que a escolha do tipo de cateter.

Como ilustra a Figura 58.1, em primeiro lugar aparentemente há uma variedade incrível de cateteres peritoneais para uso crônico. Entretanto, cada porção do cateter possui apenas algumas opções básicas de desenho.

Existem quatro tipos de desenho da porção intraperitoneal:

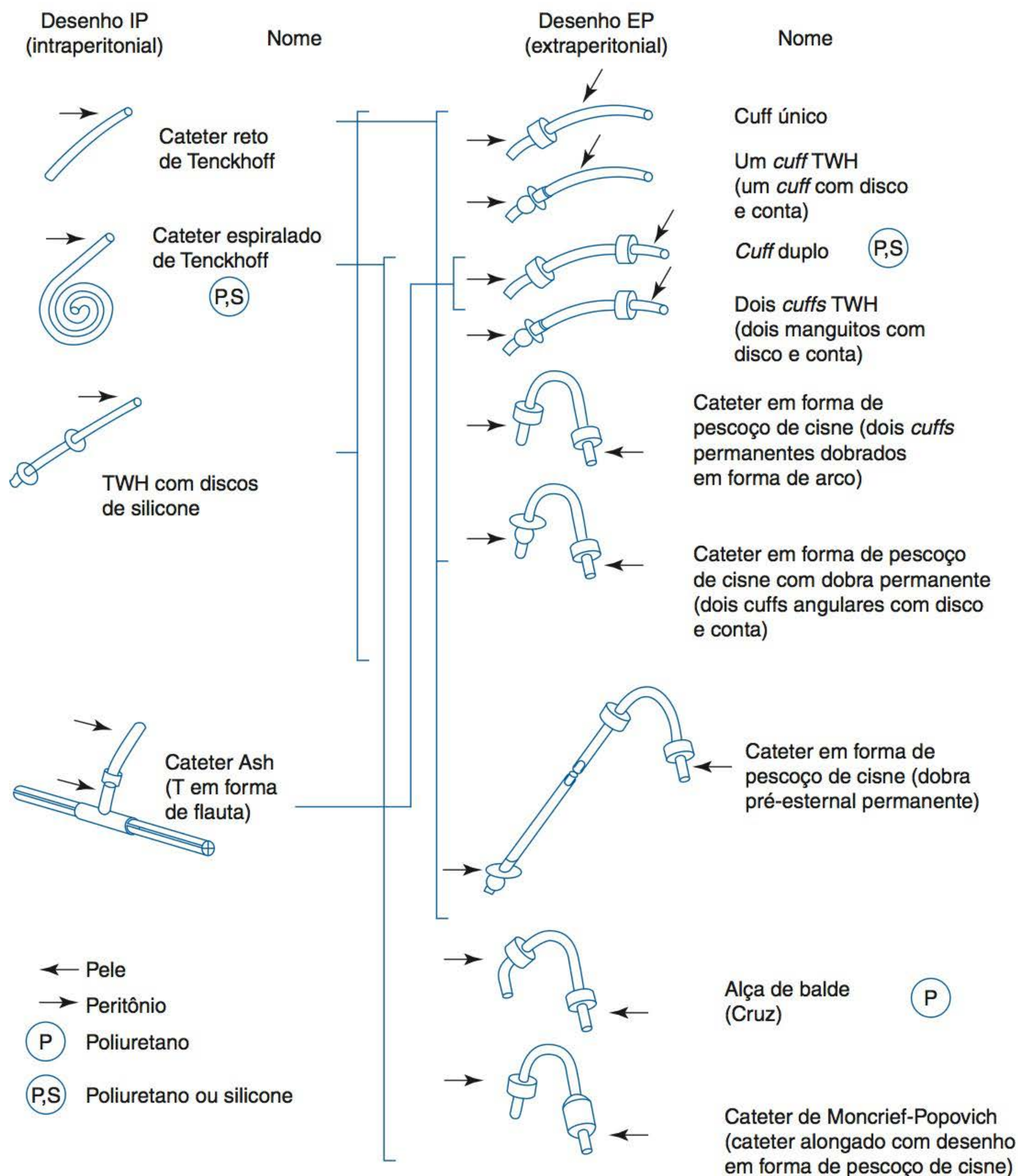
1. Cateter reto de Tenckhoff com uma porção de 8 cm contendo orifícios laterais de 1 mm.
2. Cateter curvo de Tenckhoff com uma porção espiralada de 16 cm contendo orifícios laterais de 1 mm.
3. Cateter reto de Tenckhoff com discos perpendiculares (cateter de Toronto-Western, raramente utilizado).
4. Cateter T em forma de flauta (Ash Advantage) com ramificações ranhuradas posicionadas contra o peritônio parietal.

Há três formas básicas da porção subcutânea entre a parede muscular e o sítio de saída da pele:

1. Reto ou ligeiramente curvo.
2. Curvatura ou arco de 150° (pescoço de cisne).
3. Curvatura de 90°, com outra curvatura de 90° na superfície peritoneal (cateter de cruz em forma de “alça de balde”).

Há três posições e desenhos para os *cuffs* de Dacron:

1. Um *cuff* simples ao redor do cateter, geralmente colocado no músculo reto — porém, às vezes, na superfície externa do reto.
2. *Cuffs* duplos ao redor do cateter, um no músculo reto e o outro no tecido subcutâneo.



▲ **Fig. 58.1** Cateteres peritoniais atualmente disponíveis; combinações de desenhos intra e extraperitoniais.

3. *Cuff* profundo com disco e bola, sendo o peritônio parietal costurado entre o disco de Dacron e a bola de silicone (cateter de Toronto-Western e cateter Missouri).

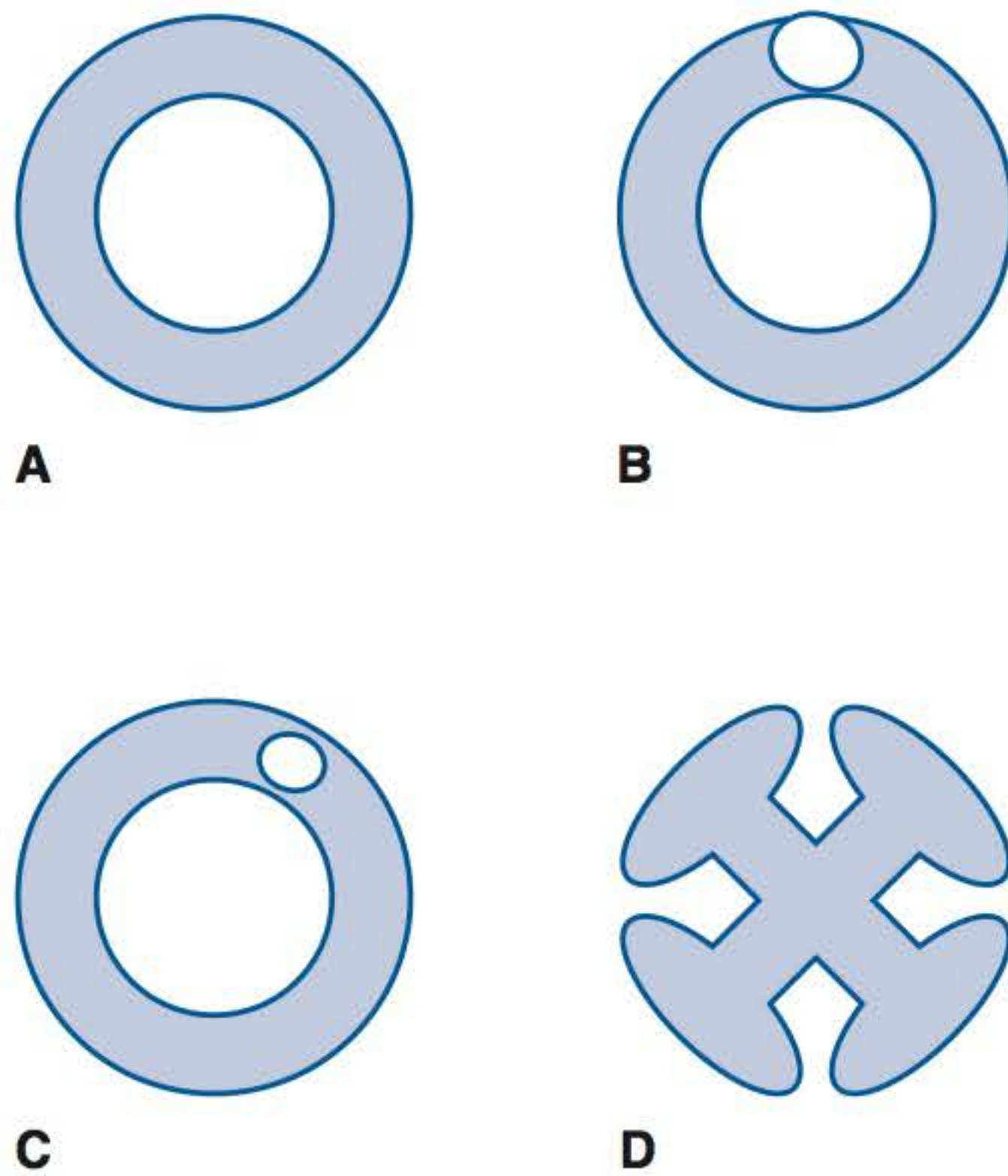
Há três diâmetros internos, cada um com diâmetro externo de aproximadamente 5 mm (Figura 58.2).

- 2,6 mm, diâmetro do cateter de Tenckhoff-padrão.
- 3,1 mm, cateter de Cruz.
- 3,5 mm, cateter Flexneck.

Há dois tipos de material construtivo:

- Borracha siliconizada (quase todos os cateteres).
- Poliuretano (cateter de Cruz).

Todos os desenhos intraperitoniais são projetados para diminuir a obstrução ao fluxo externo. As formas do cateter curvo de Tenckhoff e dos discos do cateter de Toronto-Western mantêm as superfícies peritoniais viscerais afastadas dos orifícios laterais. As ranhuras do cateter Advantage distribuem o fluxo sobre a



▲ **Fig. 58.2** Comparação entre as dimensões transversais da porção intraperitoneal de vários cateteres peritoniais: **A.** Cateter Flexneck Tenckhoff (silicone); **B.** Cateter Cruz Tenckhoff (poliuretano); **C.** Cateter Tenckhoff-padrão (silicone); **D.** Ramo intraperitoneal do cateter em T em forma de flauta (Ash Advantage, silicone).

superfície das ramificações em contato com o peritônio parietal, criando uma área de drenagem muito maior do que os orifícios laterais. O omento irritado insere-se com firmeza nos orifícios laterais, porém apenas levemente nas ranhuras do cateter (conforme demonstrado pelo dreno cirúrgico de Blake, com ranhuras na superfície do cateter).

As formas dos cateteres subcutâneos conferem uma direção lateral ou descendente do local de saída que minimiza o risco de infecção local. Uma saída de cateter posicionada para cima permite a coleção de resíduos e fluidos, aumentando o risco de infecção.

A localização ideal do *cuff* profundo-padrão é dentro do músculo reto. O *cuff* subcutâneo dá proteção adicional contra a contaminação bacteriana no túnel subcutâneo. O *cuff* profundo com disco e bola garante a segurança da posição do cateter, tendo em vista que a costura do peritônio entre o disco de Dacron e a bola intraperitoneal do cateter permanece fixa na posição, o que impede sua migração para fora. Da mesma forma, o desenho em T do cateter Advantage posiciona os ramos intraperitoneais contra o peritônio parietal, evitando a migração externa do cateter.

Durante a fase inicial do fluxo externo o maior diâmetro interno dos cateteres de Cruz e Flexneck produz uma resistência hidráulica menor e fluxo mais rápido de dialisado. Na última parte do fluxo de drenagem, a resistência ao fluxo é determinada principalmente pelos espaços formados pelas superfícies peritonais na medida em que se aproximam do cateter e não pela parte interna do cateter. O cateter Advantage possui portas de entrada mais amplas para a drenagem de fluidos peritonais. Estudos clínicos limitados demonstraram a ocorrência de drenagens mais

rápidas do peritônio nas fases inicial e final do fluxo de drenagem bem como redução no volume peritoneal residual no final do fluxo de drenagem.

O material de confecção dos cateteres peritonais não afeta a incidência de complicações. Não há redução na incidência de peritonite ou de aderência omental, resultando em falhas no fluxo de drenagem com o uso de cateteres de poliuretano, embora sua fixação no *cuff* de Dacron seja mais fraca, podendo o afrouxamento desta fixação criar vazamento pericater.

B. Localização correta dos componentes

Existe consenso no tocante à correta colocação dos componentes dos cateteres para uso crônico em DP (Figura 58.3):

1. A porção intraperitoneal deve se localizar entre o peritônio parietal e o visceral, bem como ser direcionada no sentido da pelve para o lado direito ou o esquerdo da bexiga.
2. O *cuff* profundo deve se localizar dentro da borda medial ou lateral da bainha do reto.
3. O *cuff* subcutâneo deve se localizar aproximadamente a uma distância de 2 cm do sítio de saída da pele.

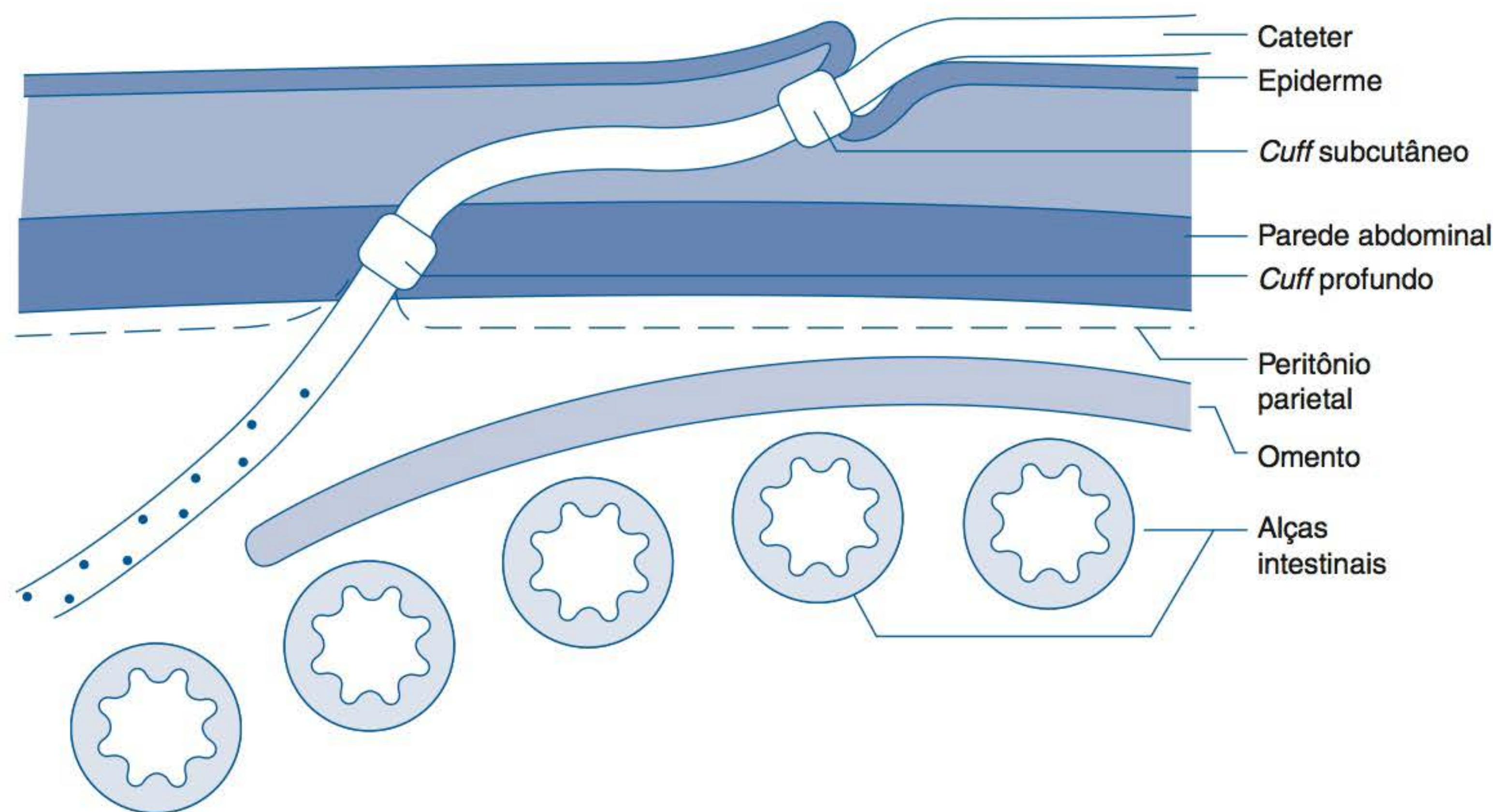
A colocação do *cuff* profundo dentro da musculatura abdominal promove o crescimento tecidual para dentro do *cuff*, evitando, assim, a incidência de hérnia pericater, vazamentos, extrusão de cateter e erosão no local de saída. Na superfície peritoneal parietal, o epitélio escamoso se reflete ao longo da superfície do cateter e atinge o *cuff* profundo. A extensão peritoneal do cateter cria hérnias potenciais nos casos em que o *cuff* profundo se encontra fora da parede muscular. Na superfície da pele, o epitélio escamoso estratificado acompanha a superfície até o cateter atingir o *cuff* superficial. Se o local de saída tiver mais de 2 cm, o epitélio escamoso desaparecerá, deixando tecido de granulação em seu lugar, levando a um local de saída “minando” continuamente fluidos serosos. Por isso, tal quadro aumenta o potencial para a ocorrência de infecções no sítio de saída.

Alguns cateteres peritonais possuem componentes que melhoram a fixação do *cuff* profundo dentro da musculatura. No caso dos cateteres Missouri ou de Toronto-Western, o peritônio parietal fecha entre a bola (dentro do peritônio) e o disco (fora do peritônio). No caso da utilização do cateter em forma de T (Ash Advantage), as aletas se abrem em posição adjacente ao peritônio parietal e perpendicular ao tubo que entra na cavidade peritoneal. Migrações externas são impossíveis com esses tipos de cateter.

Ao colocar cateteres peritonais, é melhor escolher uma localização para o *cuff* profundo sem grandes vasos sanguíneos nas imediações (Figura 58.4).

C. Métodos de implantação

A inserção de cateteres para DP pode ser feita por meio de uma entre as seguintes técnicas: por disseção ou cirúrgica, cega ou de Seldinger modificada e peritonioscópica. O método de disseção, utilizado com maior frequência pela maioria dos cirurgiões, coloca o cateter por minilaparotomia, geralmente sob anestesia geral. A técnica cega ou técnica de Seldinger modificada



▲ **Fig. 58.3** Relação correta entre os *cuffs* peritoniais e a musculatura abdominal, o peritônio parietal e o visceral, bem como o sítio de saída da pele para o cateter reto de Tenckhoff.

caracteriza-se pela inserção de um trocarte no abdome, colocação de um fio-guia, dilatação de um trato e inserção do cateter através de uma bainha divisível (do tipo “casca de banana”), sem a visualização da cavidade peritoneal. A inserção peritonioscópica utiliza um pequeno peritonioscópio ótico (diâmetro de 2,2 mm) para a inspeção direta da cavidade peritoneal e identificação de locais adequados para a porção intraperitoneal do cateter.

As três técnicas apresentam vantagens e desvantagens na colocação do cateter, dependendo o sucesso final dos cateteres tanto da habilidade e experiência do médico que estiver executando o procedimento quanto do método de colocação. Cada procedimento tem suas próprias vantagens e problemas.

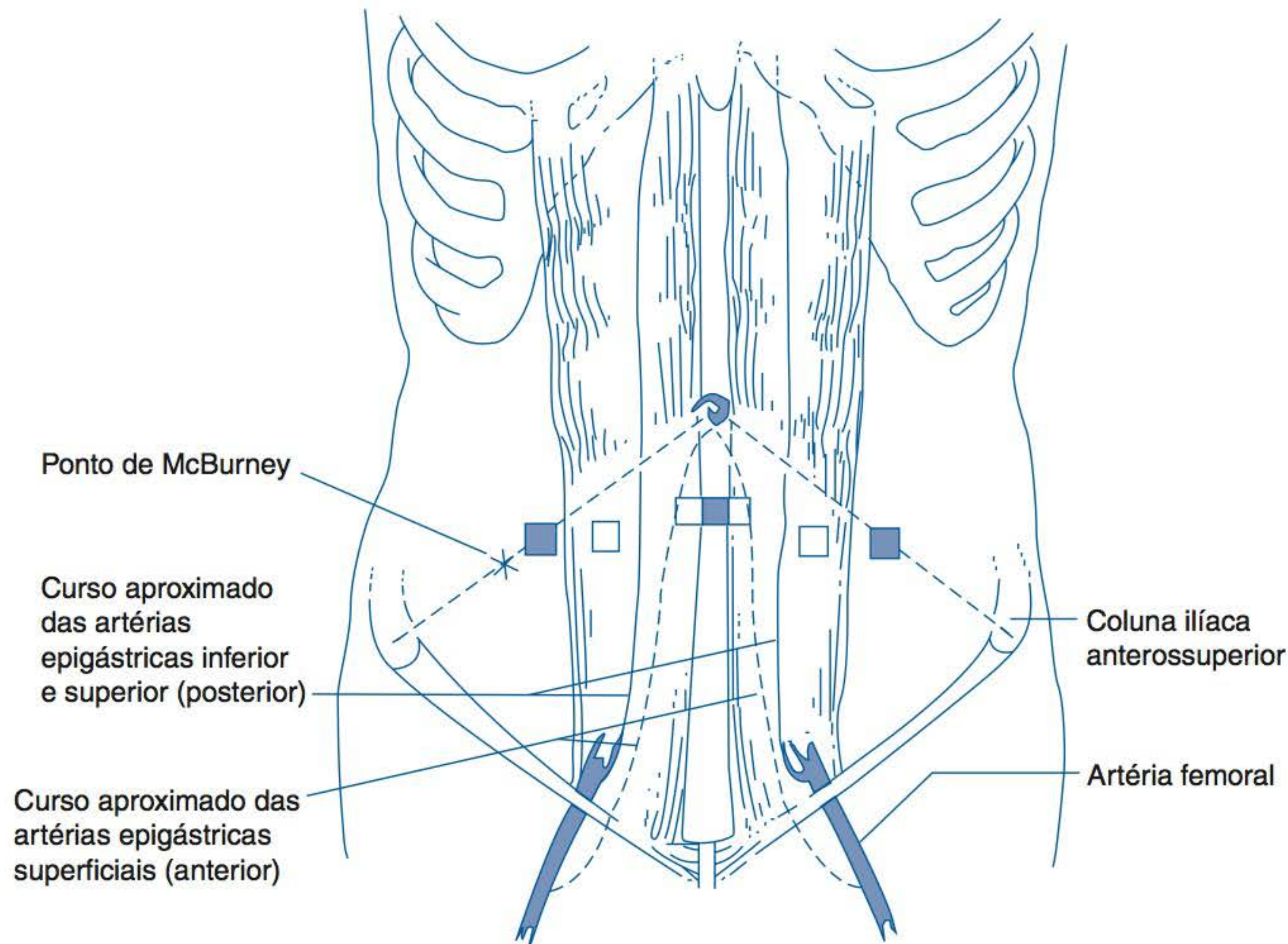
As técnicas por dissecação permitem colocar o *cuff* profundo com segurança dentro da musculatura abdominal. A aplicação destas técnicas não exige equipamentos especiais, exceto o uso de um estilete para alinhar o cateter. Alguns tipos de cateter exigem colocação cirúrgica, como os cateteres com disco e bola do tipo Missouri ou o de Toronto-Western. A incisão na musculatura abdominal requer, em primeiro lugar, que os tecidos circunjacentes primeiro cicatrizem a ferida e, a seguir, cresçam para dentro do *cuff* profundo antes de sua completa fixação, que necessariamente ocorre no período pós-operatório. Consequentemente, os vazamentos pericater são frequentes nos casos em que o cateter for utilizado imediatamente após a colocação. A abordagem por dissecação cirúrgica não possibilita a visualização das adesões e dos espaços livres dentro do peritônio. A ponta do cateter deve ser avançada pelo “tato” e pode se aninhar entre as alças intestinais ou até as imediações de adesões, o que pode provocar falhas precoces na drenagem.

Os procedimentos de colocação às cegas são mais convenientes, podem ser executados em qualquer área de um hospital e

têm a grande vantagem do custo baixo. De maneira geral, o trocarte, fio-guia, dilatadores e bainha são colocados em um *kit* com o cateter peritoneal. A perfuração intestinal é uma complicação ocasional geralmente não identificada até a colocação completa e lavagem do cateter. Não há visualização do espaço peritoneal que permita evitar o posicionamento da ponta do cateter em adesões ou nas superfícies viscerais. Em geral, o *cuff* profundo permanece fora da musculatura abdominal e não dentro da bainha do reto.

A colocação peritonioscópica melhora a visualização do espaço peritoneal, o que evita colocar o cateter sob as alças intestinais, embaixo do omento ou contra adesões. O cateter Quill se expande para permitir o avanço do *cuff* profundo na musculatura. O procedimento Y-TEC pode ser executado em qualquer ambiente de um hospital. Entretanto, é necessário adquirir equipamentos especiais, devendo o médico ser treinado na aplicação de técnicas peritonioscópicas. Entre as técnicas de inserção, apenas a última anteriormente mencionada (peritonioscópica) possibilita a visualização direta das estruturas intraperitoneais. O uso dessa técnica, aplicada com mais frequência por nefrologistas, está se expandindo muito rapidamente. A colocação peritonioscópica diferencia-se das técnicas laparoscópicas por usar escópios e punções menores, somente um local de punção, um dispositivo para avançar o *cuff* na musculatura, ar em vez de CO₂ no peritônio e anestesia local em lugar de anestesia geral.

A preferência por uma técnica em relação a outra deve levar em consideração a incidência de complicações (vazamento pericater, infecção no túnel e no local de saída), maior tempo de sobrevivência do cateter associado a cada técnica, nível de custos, facilidade e tempo de inserção do cateter, bem como fatores que contribuem para o risco de mortalidade (anestesia geral). Para



▲ **Fig. 58.4** Principais vasos sanguíneos e marcas de referência na parede abdominal anterior. Os quadrados abertos representam os pontos preferidos e mais seguros para a colocação do manguito profundo de cateteres peritoniais para uso crônico dentro do limite medial ou lateral do músculo reto. Os quadrados sólidos indicam as marcas de referência utilizadas durante a inserção cega de agulha ou cânula no início da colocação peritonioscópica ou às cegas de um cateter: metade da distância entre a coluna ilíaca anterossuperior e a borda lateral do reto bem como 2 cm abaixo do umbigo em relação à borda medial do reto.

tanto, a colocação peritonioscópica de cateteres para DP por nefrologistas foi rigorosamente comparada com a técnica cirúrgica e a técnica às cegas (Quadro 58.1). Estudos randomizados e não randomizados documentaram a superioridade da técnica peritonioscópica em termos de menor incidência de complicações causadas pelo uso de cateter (infecção, falha de drenagem, vazamento pericater) e aumento na sobrevida dos cateteres. A prevenção de várias complicações pela colocação peritonioscópica está relacionada com a menor dissecação tecidual exigida por essa técnica. A dissecação extensiva (incisão/separação da bainha do reto/músculo e incisão do peritônio parietal) na técnica cirúrgica pode resultar em folga na inserção do cateter na parede abdominal, aumentando, consequentemente, a incidência de vazamento pericater, infecção subsequente do túnel, peritonite e perda do cateter.

A inserção peritonioscópica de cateteres DP por nefrologistas pode ser feita com segurança em salas de procedimentos, laboratórios intervencionistas ou unidades de terapia intensiva (UTI), tomando as precauções-padrão para o controle de infecções. Por outro lado, a técnica cirúrgica de dissecação exige a presença de um cirurgião, equipe cirúrgica, instalações cirúrgicas e serviços de anestesiologia. Além disso, podem ser necessários uma segunda admissão e um segundo procedimento cirúrgico para a exteriorização de cateteres enterrados no momento da inserção. A abordagem cirúrgica implica demoras e restrições inerentes ao

sistema, bem como aumenta os custos. Em nosso centro, o tempo médio entre o contato inicial com a equipe de nefrologia intervencionista e a inserção de um cateter DP foi acentuadamente reduzido para $6,4 \pm 0,9$ dia (média \pm SE) em comparação com a demora anterior de $34,3 \pm 1,6$ dia (média \pm SE) na época em que os cateteres eram colocados por cirurgiões. Considerando que com a técnica peritonioscópica a dissecação tecidual se mostra mínima, o curso pós-operatório é curto, e o cateter pode ser utilizado imediatamente por alguma forma de DP (como trocas durante a noite com o paciente em repouso e seca durante o dia). Antes da implantação da DPAC, recomenda-se um período pós-operatório de 2 a 3 semanas para permitir a total cicatrização da ferida.

O risco de mortalidade por anestesia geral varia de acordo com as categorias de estado clínico da American Society of Anesthesia (ASA), indo da classe I à classe V. A classe I inclui os pacientes sem estresse fisiológico ou psicológico (risco mínimo), e a classe V descreve os pacientes com distúrbios sistêmicos graves.

No caso dos pacientes classificados na classe II (distúrbios sistêmicos que variam de brandos a moderados, como hipertensão essencial, diabetes ou anemia), a mortalidade é estimada em 3/1.000. A taxa de mortalidade aumenta de acordo com a incidência dos distúrbios que variam de moderados a graves, atingindo 1,8% nos pacientes da classe III e 7,8% nos da classe IV. Em geral, os pacientes portadores de DRT apresentam múltiplos

Quadro 58.1 Comparação entre as técnicas cega, cirúrgica e peritonioscópica usando um cateter de Tenckhoff com *cuff* duplo

Investigador (ano) ¹	Número de pacientes	Acompanhamento médio (meses)	Complicações infecciosas	Falha na drenagem	Vazamentos subcutâneos
Técnicas cega ou de Seldinger					
Bierman (1985)	222	24,0	0,12	0,36	0,03
Valenti (1985)	30	13,7	n/a	n/a	0,26
Zappacosta (1991)	101	36,0	0,15	0,07	0,03
Nebel (1991)	49	9,6	0,05	0,30	0,02
Swartz (1990)	134	12,3	0,75	0,11	0,22
Scalamonga (1994)	110	20,0	0,10	0,02	n/a
Ozener (2001)	133	17	0,20	0,09	0,07
Média		18,9	0,23	0,16	0,11
Técnicas peritonioscópica/laparoscópica					
Khanna (1981)	132	13,3	0,19	0,07	0,07
Rottenbourg (1981)	48	12,0	n/a	n/a	0,30
Odor (1985)	150	6,1	0,10	0,33	0,00
Twardowski (1985)	83	18,0	0,50	0,11	n/a
Swartz (1990)	79	12,1	0,88	0,14	0,10
Piraino (1991)	228	36,0	1,00	0,04	0,06
Shyr (1994)	43	18	0,46	0,07	0,00
Rugiu (1996)	134	27,0	0,50	0,20	0,08
Gadallah (1999)	72	24	0,13	0,08	0,11
Ozener (2001)	82	21,2	0,27	0,16	0,05
Média		17,6	0,45	0,13	0,09
Técnica por dissecação ou cirúrgica					
Ash (1983)	61	10,0	0,02	0,04	0,05
Handt (1984)	98	27,0	0,15	0,00	0,00
Cruz (1989)	150	12,0	0,01	0,01	0,01
Adamson (1992)	100	10,0	0,01	0,04	0,09
Swartz (1993)					
Chadha (1994)	70	24	0,04	0,07	n/a
Scott (1994)	30	12,0	0,10	0,1	0,00
Copley (1996)	135	8,7	0,21	0,07	0,04
Gadallah (1999)	76	24	0,02	0,07	0,01
Média		18,4	0,07	0,04	0,01

¹Bierman M *et al.*: Perit Dial Bull 1985;5:229. Valenti G *et al.*: Perit Dial Bull 1985;5:39. Zappacosta AR *et al.*: ASAIO Trans 1991;37:13. Nebel M *et al.*: Adv Perit Dial 1991;7:208. Swartz R *et al.*: Perit Dial Int 1990;10:231. Scalamogna A *et al.*: Perit Dial Int 1994;14:S81 (Abstr). Ozener C *et al.*: Nephrol Dial Transplant 2001;16:1893. Khanna R *et al.*: Perit Dial Bull 1981;1:24. Rottenbourg J *et al.*: Perit Dial Bull 1981;1:123. Odor A *et al.*: Perit Dial Bull 1985;5:226. Twardowski J *et al.*: Perit Dial Bull 1985;5:219. Shyr YM: Perit Dial Int 1994;14:401. Piraino B *et al.*: Perit Dial Int 1991;11:64. Rugiu C *et al.*: Perit Dial Int 1996;16:S54 (Abstr). Gadallah MF *et al.*: Am J Kidney Dis 1999;33:118. Ash SR *et al.*: Perit Dial Bull 1983;3:8. Handt AD, Ash SR: Perspect Perit Dial 1984;2:30. Cruz C *et al.*: Perit Dial Int 1989;9:S1 (Abstr). Adamson AS *et al.*: Nephrol Dial Transplant 1992;7:855. Swartz DA *et al.*: Perit Dial Int 1993;S31 (Abstr). Chadha I *et al.*: Perit Dial Int 1994;14:S89 (Abstr). Scott PD *et al.*: Perit Dial Int 1994;14:289. Copley JB *et al.*: Perit Dial Int 1996;16:S330.

problemas médicos complexos e em estado avançado. Por isso, é importante evitar a aplicação de anestesia geral com seus riscos inerentes. O uso da anestesia local para a colocação de cateteres DP evita os riscos da anestesia geral. Entre os métodos de colocação, a técnica peritonioscópica (geralmente aplicada por nefrologistas) tem a menor incidência de complicações infecciosas ao longo da vida dos cateteres, fato que pode estar relacionado com a reduzida quantidade de traumatismos teciduais e incisões de pequenas dimensões na colocação peritonioscópica *versus* colocação cirúrgica e melhor garantia de que o *cuff* seja colocado dentro do músculo *versus* colocação às cegas. Os problemas na drenagem e de vazamentos são comparáveis entre a colocação peritonioscópica e a dissecação cirúrgica, embora ocorram com maior frequência na colocação às cegas, o que se relaciona à falta de visualização do peritônio durante o posicionamento do cateter nas técnicas cegas e ao posicionamento do *cuff* fora da bainha do reto em vez de na parte interna do músculo reto (em geral).

Existem também diferenças no uso dos cateteres de acordo com o método de inserção. Os cateteres colocados por meio da técnica peritonioscópica podem ser usados imediatamente em tratamentos de DP para dar suporte ao paciente sem a necessidade de fazer hemodiálise em quase todas as modalidades de DP que não incluam o uso do peritônio cheio durante os períodos de atividade do paciente, o que inclui terapia com uso de cicladores no período noturno ou com trocas durante a noite, porém exclui DPAC com volume total. Alguns cateteres colocados por meios cirúrgicos também podem ser usados de imediato, mas isso envolve modificações na técnica. Uma das abordagens é usar um curso angular do cateter ao longo do músculo reto, separando o local de penetração das bainhas anterior e posterior do reto, bem como mantendo a posição do *cuff* no meio do músculo reto.

Resumindo, com treinamento ideal na inserção de cateteres DP, os nefrologistas têm condições de colocar tais cateteres com segurança e sucesso. A American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology (ASDIN) elaborou orientações de acreditação para os centros de treinamento e orientações para a certificação de médicos, visando à obtenção das habilidades imprescindíveis à colocação de cateteres DP. Embora o ideal seja utilizar dois nefrologistas, os programas de colocação de acesso à DP podem ser iniciados com sucesso por um único nefrologista bem treinado. Sempre que a inserção peritonal for feita por nefrologistas, o paciente terá uma série de vantagens, algumas relacionadas com o procedimento de peritonioscopia e outras relacionadas com a oportunidade e continuidade do tratamento (Quadro 58.2). Entretanto, o sucesso do procedimento é fundamental para o benefício do paciente. A colocação de cateteres DP deve ser feita por médicos que tenham obtido os melhores resultados usando qualquer técnica à sua disposição.

► Efeitos do desenho no sucesso dos cateteres

De maneira geral, os estudos prospectivos controlados randomizados mostraram pouco efeito da concepção no resultado clínico dos cateteres peritoniais, embora um dos estudos tenha demonstrado sobrevida 3 anos mais longa dos cateteres espiralados de Tenckhoff em comparação com os cateteres retos. Se forem colocados corretamente, os cateteres de Tenckhoff com *cuffs* duplos apresentam menor incidência de infecções no local de saída e sobrevida mais longa do que os cateteres com um único *cuff*, que também funcionam bem se colocados de forma apropriada. Os cateteres curvos de Tenckhoff têm incidência mais baixa de problemas de drenagem do que os cateteres retos.

Quadro 58.2 Vantagens procedimentais potenciais da inserção de cateter DP por nefrologistas intervencionistas

Nefrologista intervencionista	Cirurgião
Início da terapia em tempo hábil	Em geral, ocorrem atrasos desnecessários
Não é necessário usar sala de cirurgia	É necessário programar o uso da sala de cirurgia
Não é preciso utilizar serviços de anestesia	É preciso utilizar serviços de anestesia
Uso de anestesia local	É necessário usar anestesia geral (comumente)
Menos dissecação	Mais dissecação
Bainha do reto/músculo e peritônio permanece intacta	Incisão na bainha do reto e peritônio
Visualização intraperitonal direta	Não há visualização intraperitonal
Reduzida incidência de complicações	Incidência mais elevada de complicações
Vida mais longa do cateter	Vida mais curta do cateter
Entendimento completo da doença renal	Entendimento mínimo da doença renal
Boa relação custo-benefício	Custo mais elevado
Continuidade do tratamento	Falta de continuidade do tratamento
Ajuda a neutralizar a subutilização da diálise peritonal	Não há evidência de neutralizar a subutilização da DP
Comunicação efetiva	Número exagerado de intermediários e comunicação precária

Dados extraídos de Asif A *et al.*: Semin Dial 2003;16:266. Ash SR: Semin Nephrol 2002;22:221. Ash SR: Nephrol News Issues 1993;7:33. Ash SR: Adv Perit Dial 1998;14:75. Ash SR *et al.*: Perit Dial Bull 1983;3:8-12. Ash SR: Semin Dial 1992;5:199. Gadallah MF *et al.*: Adv Perit Dial 2001;17:122. Gadallah MF *et al.*: Am J Kidney Dis 2000;35:301.

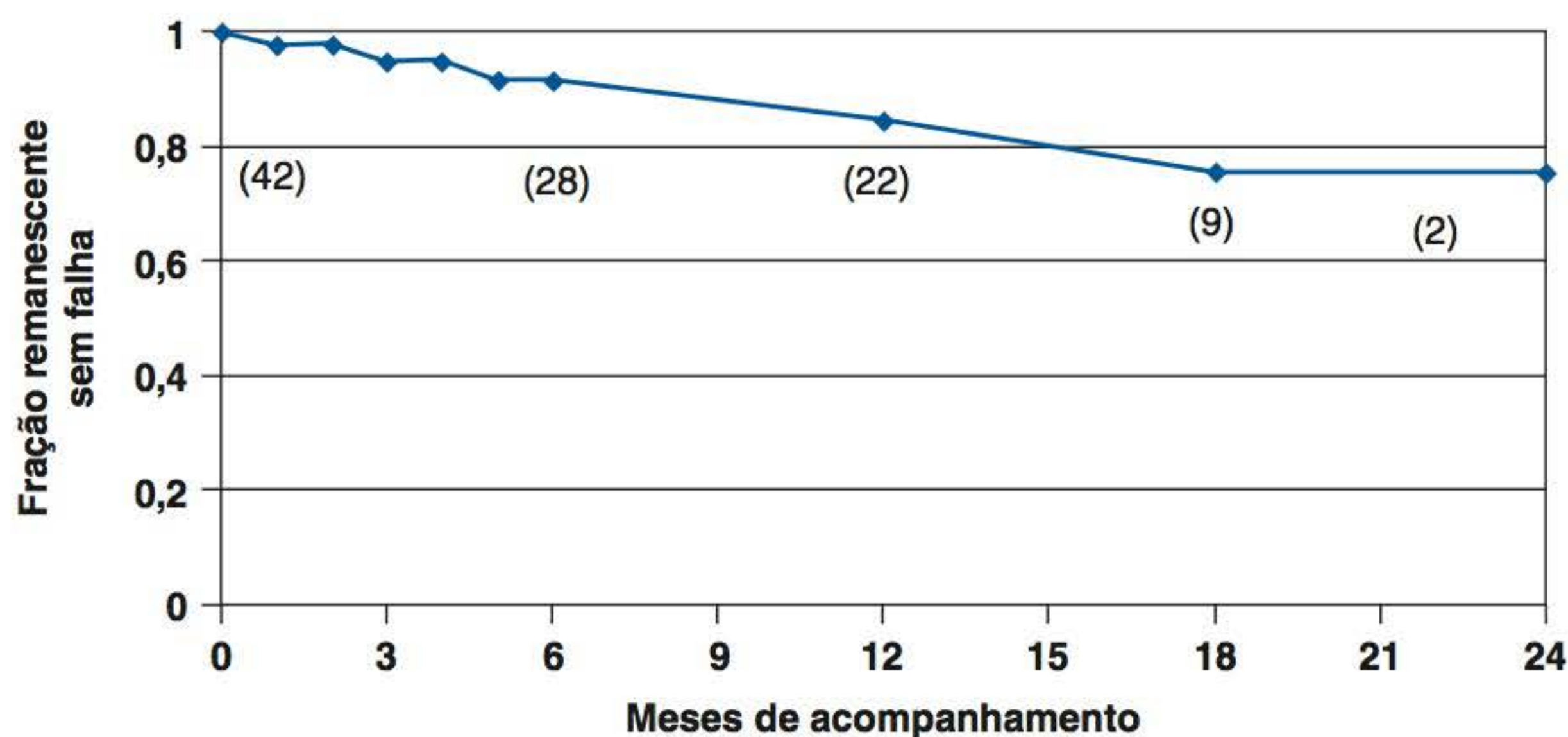
Os cateteres em forma de pescoço de cisne possuem menor incidência de infecções no local de saída do que os cateteres com segmentos subcutâneos retos. Estudos não randomizados de cateteres específicos indicaram várias vantagens, como o fato de que cateteres com melhor fixação do *cuff* profundo (como os cateteres Missouri e Advantage) têm incidência muito baixa de infecções no local de saída.

Alguns cateteres de Tenckhoff de silicone, como o Flexneck, possuem diâmetro interno maior e paredes mais finas (Figura 58.2). Esses cateteres são mais flexíveis, criando menos tensão entre os *cuffs* profundos e os superficiais durante as atividades normais dos pacientes. Tal fato pode resultar em menor incidência de vazamento pericater e hérnias, bem como menos erosões em túneis e sítios de saída, embora ainda não tenha sido comprovada nenhuma vantagem adicional. Um dos problemas dos cateteres Flexneck é que têm propensão a enrugar no túnel subcutâneo se o seu ângulo é excessivamente agudo. O enrugamento no trato subcutâneo poderá ser eliminado se os médicos seguirem o modelo para a criação de túnel subcutâneo com uma leve curva descendente. Os cateteres Flexneck, como o cateter de Cruz, possuem taxa mais elevada de infusão e de drenagem inicial do que os cateteres-padrão com diâmetro interno menor. A rapidez de fluxo no final do fluxo de drenagem, no cateter de Cruz, deve-se em parte ao ângulo de 90° na superfície parietal, posicionando a porção espiralada nas proximidades da superfície peritoneal parietal. Os cateteres de poliuretano (como o de Cruz) possuem resistência e biocompatibilidade excelentes. Entretanto, de maneira geral, a cola que fixa os *cuffs* de Dacron no cateter começa a apresentar problemas depois de 1 a 2 anos de uso, resultando em vazamento pericater e, às vezes, infecções.

O cateter Advantage tem uma porção reta adjacente ao peritônio parietal que garante uma posição estável sem a extrusão do *cuff* profundo ou erosão no sítio de saída (semelhante aos cateteres com disco e bola bem como o cateter Lifecath mais antigo). Os cateteres Advantage, colocados em pacientes iniciando a DP assim como em pacientes que não obtiveram sucesso com o cateter de Tenckhoff, têm 90% de chance de sobrevida de 1 ano, ou seja, mais elevada do que a sobrevida de 50 a 80% dos cateteres de

Tenckhoff observada em vários estudos (Figura 58.5). Durante o acompanhamento de 42 pacientes com cateteres Advantage durante até 4 anos, somente um paciente desenvolveu vazamento pericater (o problema foi resolvido adiando a diálise peritoneal ambulatorial contínua), e nenhum paciente desenvolveu hérnia pericater ou infecção tardia no local de saída. Em média, a taxa de drenagem de fluidos dialíticos é igual à do melhor dos cateteres de Tenckhoff em funcionamento (incluindo os cateteres Flexneck de diâmetro interno maior). O volume total de drenagem é mais compatível com o cateter Advantage. Nas trocas de DPAC com a mesma concentração de glicose e tempo de permanência, o cateter Advantage tem um desvio-padrão de 2% *versus* 10% nos cateteres de Tenckhoff. Provavelmente, o fluxo externo peritoneal mais consistente se deva à drenagem mais completa do peritônio, com um volume residual diminuído, embora esse fato ainda não tenha sido comprovado. O menor volume residual é importante, considerando que, se o volume residual for reduzido em 300 a 500 mL, o volume do fluxo interno poderá aumentar na mesma proporção, tornando maior, consequentemente, a depuração peritoneal em cerca de 10 a 20%, sem aumentar o desconforto do paciente ao encher excessivamente o abdome.

Os cateteres peritoneais Advantage diminuem o risco de problemas de drenagem, embora não eliminem esse risco. O mecanismo dos problemas de drenagem é diferente do mecanismo dos cateteres de Tenckhoff. Em vez de inserir-se diretamente na porção intraperitoneal do cateter, o omento circunda as ramificações longas e ranhuradas intraperitoneais, prendendo-as no peritônio parietal. Infusões de corante de iodo durante a fluoroscopia demonstram que o iodo não passa livremente em muitas direções fora das ranhuras do cateter — porém, em vez disso, permanece nas proximidades do cateter e sai pelas extremidades das ramificações intraperitoneais. Com frequência, a remoção laparoscópica de aderências circunjacentes resulta no perfeito funcionamento dos cateteres DP. As características negativas do cateter Advantage consistem no fato de sua inserção ser mais complicada, seja por dissecação, seja por peritonioscopia. A utilização de um tubo-guia ajuda a manter as extremidades do cateter juntas, de modo que possam ser inseridas através do guia



▲ **Fig. 58.5** Análise da sobrevida do cateter DP Advantage, colocado em pacientes que não foram bem-sucedidos com um cateter Tenckhoff anterior e pacientes que fizeram DP pela primeira vez.

Quill ou da abertura peritoneal. A retração do tubo e do guia permite que o cateter abra automaticamente. Outro problema com esse tipo de cateter é que se o fluido peritoneal contiver uma considerável quantidade de sangue ou fibrina, poderá ocorrer o bloqueio das pequenas aberturas entre os ramos em forma de flauta e a porção central em T. Em geral, esse tipo de problema se resolve com algumas lavagens internas e externas usando uma seringa com 20 mL de solução salina, sendo, às vezes, necessário utilizar uma infusão do ativador tecidual de plasminogênio.

Todos os cateteres DP são verdadeiros ninhos de infecção, devendo ser removidos em casos de peritonite persistente. Nenhum dos novos desenhos ou materiais alterou esse quadro. Os cateteres peritoneais com superfície antibacteriana eficaz e a longo prazo ainda são metas a serem alcançadas, embora várias abordagens novas de esterilização com biofilme se encontrem em fase de avaliação. Outro grande desafio é limitar o crescimento de tecido adventício ao redor e dentro dos cateteres, como, por exemplo, a formação de bainhas fibrosas em cateteres venosos centrais e inserção omental em cateteres peritoneais. Evidentemente, esses materiais devem ser aplicados nas superfícies intravasculares ou intraperitoneais dos cateteres e não no espaço subcutâneo ou nos *cuffs*.

► Novas técnicas de colocação de cateteres

Várias publicações recentes descreveram o uso de técnicas laparoscópicas para a colocação de cateteres peritoneais. Essas técnicas utilizam os mesmos trocartes (diâmetros de 5 a 10 mm) geralmente usados na cirurgia laparoscópica, os quais são muito maiores do que o peritonioscópio de 2,2 mm utilizado no sistema Y-TEC e, em geral, exigem a aplicação de anestesia geral bem como equipamento especial para insuflagem automática. O cateter é inserido no abdome com o auxílio de uma grande cânula. Entretanto, é muito difícil garantir que o *cuff* profundo seja colocado dentro da musculatura até a remoção da cânula. Apesar da excelente visualização do peritônio com as técnicas modernas de inserção laparoscópica, vários estudos mostraram que os cateteres colocados dessa maneira apresentam alta frequência de vazamento pericaterter em decorrência do grande orifício feito na musculatura. Diferente dos cateteres colocados com equipamentos especiais, os cateteres inseridos pela técnica laparoscópica não têm vantagem em termos de longevidade em relação aos colocados por cirurgia. Entretanto, a laparoscopia possibilita o conhecimento da anatomia intraperitoneal, o que facilita a colocação de cateteres DP em pacientes com cirurgias anteriores e múltiplas aderências. Na realidade, a visibilidade do peritônio é consideravelmente maior do que com pequenos peritonioscópios. Além disso, a lise de aderências é uma possibilidade assim como o reposicionamento dos cateteres por meios laparoscópicos. Em casos difíceis, a laparoscopia é a técnica preferida *versus* em detrimento da colocação cirúrgica.

► Enterro de cateteres para diálise peritoneal

A implantação cirúrgica tradicional dos cateteres de Tenckhoff envolve a imediata exteriorização do segmento externo através da pele, de modo que o cateter possa ser utilizado em DP de apoio ou infusões intermitentes durante os períodos de

“*break-in*”. Para evitar obstrução e confirmar a função, é necessário lavar o cateter “*break-in*” em intervalos semanais com solução salina ou dialisado. Toda troca possui o mesmo risco de peritonite do que a terapia com DPAC. O cateter deve também ser fechado com curativos e o local de saída na pele permanecer limpo nas semanas após a colocação para evitar contaminações. Por isso, os pacientes devem ser treinados em algumas técnicas sobre cuidados com cateteres, sendo sempre muito difícil decidir quando colocar um cateter DP em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. Se o cateter for colocado muito cedo, o paciente poderá passar semanas ou meses cuidando de um cateter não usado para diálise. Sendo colocado depois que o paciente se tornar urêmico, geralmente o cateter será utilizado em terapia de DP sem um período de “*break-in*”.

Uma técnica de implantação foi concebida, na qual todo o cateter peritoneal repousa sob a pele algumas semanas ou meses antes de ser utilizado. Essa técnica de inserção foi descrita pela primeira vez para a colocação de um cateter de Tenckhoff modificado com um *cuff* superficial de 2,5 cm de comprimento, mas foi adotada para a inserção de cateteres de Tenckhoff padronizados com *cuffs* duplos. Na técnica original, a porção externa do cateter era passada através de um local de saída cutâneo de 2 a 3 cm (muito maior que a incisão normal de 0,5 cm). Em seguida, o cateter era saturado com fio de seda, enrolado em forma de espiral e colocado em uma “bolsa” criada sob a pele. O sítio de saída na pele era fechado. Semanas ou meses mais tarde, o sítio de saída cutâneo original era aberto, e a extremidade livre do cateter passada através desse mesmo local.

O principal objetivo de enterrar o cateter DP era permitir o crescimento tecidual interno nos *cuffs*, sem a possibilidade de colonização bacteriana, e possibilitar a criação de um local de saída transcutânea após o crescimento total do tecido nos *cuffs* profundo e subcutâneo. Ao enterrar o cateter, eliminou-se, de forma efetiva, o vazamento pericaterter e diminuiu-se a incidência de peritonite. Durante 66 meses de acompanhamento, os pacientes com cateter de Tenckhoff enterrado tiveram entre 0,017 a 0,37 infecção por ano *versus* 1,3 a 1,9 infecção por ano no grupo dos pacientes de controle. Em um estudo de 26 cateteres de Tenckhoff enterrados, a incidência de infecções durante diálises peritoneais foi de 0,8 infecção por ano, e a incidência de peritonite relacionada com o uso de cateter foi de apenas 0,036 por pacientes-ano. Um estudo retrospectivo confirmou a incidência de taxas significativamente mais baixas de infecção e peritonite causadas pelo uso de cateter em pacientes que tinham cateteres enterrados e sobrevida significativamente maior do cateter, embora o procedimento não tenha sido eficaz quando aplicado com cateteres com manguito único.

De maneira geral, a incidência de infecções em sítios de saída não diminui em pacientes cujos cateteres tenham sido enterrados e exteriorizados, fato que se explica pelo aumento na ocorrência de traumatismos nas proximidades destes sítios ao enterrar e exteriorizar o cateter. Enterrando o cateter, cria-se um grande sítio de saída e, da mesma forma, é recriado um grande sítio no processo de exteriorização. A criação de uma “bolsa” sob a pele exige considerável quantidade de dissecação e traumatismo nas proximidades do sítio de saída. As dimensões da bolsa limitam o comprimento do cateter, que forma uma espiral, podendo ser enterrado sob a pele, limitando o comprimento externo depois

da exteriorização. O sítio de saída deve ser amplamente aberto para possibilitar a remoção do cateter, tendo em vista que a espiral se localiza em posição distante em relação ao sítio de saída da pele. As aderências subcutâneas na sutura com o fio de seda ao redor do cateter também restringem a remoção. A aplicação dessa técnica aumenta a incidência de traumatismos nas proximidades do sítio de saída durante a colocação e exteriorização do cateter, provocando um aumento na ocorrência de infecções precoces no ponto de saída. Em um estudo sobre cateteres “embutidos” em 26 pacientes adultos (com residência subcutânea média de 79,5 dias), dois pacientes desenvolveram seroma local, e 12 tiveram hematomas subcutâneos (cinco dos quais foram revistos cirurgicamente). Houve uma série de problemas de fluxo na “ativação” do cateter: 9 pacientes desenvolveram trombos de fibrina (2 exigiram eliminação cirúrgica), e 4 pacientes tiveram obstrução omental do cateter (4 exigiram omentectomia). Ao enterrar o cateter de Tenckhoff usando a técnica-padrão, ocorreu um total de 27 complicações em 26 inserções, exigindo 13 destas complicações cirurgia corretiva.

Sempre que o procedimento Y-TEC for utilizado, o cateter Quill e a cânula do sistema poderão ser montados novamente e utilizados para enterrar as porções externas do cateter de Tenckhoff com *cuffs* duplos e do cateter Advantage. O sítio de saída do cateter deve ser um pouco maior do que o sítio de saída-padrão. A inserção do cateter Quill e da cânula é feita através deste sítio, permitindo a criação de um túnel longo e reto para a extremidade externa do cateter. O bloqueio do cateter é feito com um plugue interno em vez de uma sutura de fio de seda externa. Utilizamos essa técnica para enterrar e remover 40 cateteres de Tenckhoff e Advantage. Houve apenas algumas complicações iniciais – hematoma inexpressivo (3%), seroma (0%), infecção no ponto de saída (3%) ou problemas na drenagem (0%) – funcionando todos os cateteres depois da exteriorização. Os nefrologistas têm condições de enterrar e exteriorizar cateteres DP com mais facilidade e menor incidência de traumatismos do que em procedimentos cirúrgicos e, possivelmente, obtêm melhores resultados.

No planejamento de hemodiálise para os pacientes portadores de doença renal em estágio final, é comum colocar fistulas ou enxertos com vários meses de antecipação, antes do início da diálise, de modo que possam maturar antes da utilização efetiva. Os cateteres DP também “maturam” após a colocação e apresentam crescimento tecidual interno fibroso nos *cuffs* e desenvolvimento de um túnel fibroso. Os cateteres com crescimento fibroso completo são mais resistentes a infecções nos *cuffs* e na parte superficial. A técnica de enterrar os cateteres DP depois da colocação permite que a maturação ocorra antes da utilização, da mesma forma como ocorre com fistulas e enxertos. Essa técnica permite também separar o tempo de inserção do tempo de uso do cateter, evitando que o paciente tenha de aprender como cuidar do local do cateter ou observá-lo para verificar a ocorrência de complicações potenciais. No momento de iniciar a diálise, em vez de se preocuparem com o funcionamento do cateter, o paciente e o médico podem voltar-se para o desempenho da técnica e a resposta do paciente, o qual pode ser treinado nas técnicas de DPAC de volume pleno em vez das técnicas de “break-in” ou com cicladores. Essas técnicas são usadas em casos exteriorizações imediatas.

Uma das curiosidades sobre a técnica de enterro de cateteres é que, aparentemente, opõe-se às “regras” de inserção. Imediatamente após a exteriorização de um cateter, é necessário infundir e drenar o dialisado ou a solução salina (com ou sem heparina) pelo menos semanalmente, para evitar problemas de drenagem ou a obstrução do cateter. Entretanto, depois que o cateter tiver sido enterrado, não haverá a infusão de qualquer líquido por um período de até 1 ano. Tal situação parece razoável, tendo em vista que, depois da exteriorização, a tensão e compressão exercidas sobre o cateter e sua complacência permitem a entrada e saída de algum fluido através dos orifícios laterais durante os movimentos do paciente. O cateter enterrado movimenta-se menos, e, com bloqueio seguro, há pouca entrada e saída de fluidos através dos orifícios durante as atividades normais. Além disso, a infusão de solução salina ou dialisado durante as técnicas de inserção adiciona um fluido bioincompatível no abdome antes que o cateter seja “biolizado” ou revestido de proteínas-lipídios. O cateter torna-se biolizado na ausência de dialisado ou solução salina no peritônio. Quando a DP inicia, o cateter já está biolizado e menos propenso a desenvolver aderência omental mesmo em pacientes com omento ativo.

► Remoção de cateteres

De maneira geral, o mesmo médico que coloca um dispositivo deve acompanhar seu sucesso e removê-lo nos casos em que alguma complicação exija a sua remoção ou quando sua permanência não seja mais necessária. A remoção de cateteres DP pode ser feita com segurança por nefrologistas sob anestesia geral, sem desconforto significativo, embora os cateteres de Toronto-Western exijam mais dissecação, e os pacientes tenham de receber sedação. O procedimento deve ser executado com técnicas estéreis, boa iluminação, preparação antisséptica da pele (incluindo os cateteres que se localizam nas proximidades da pele) e colocação de campos cirúrgicos semelhantes aos utilizados em centros cirúrgicos ou em sala de cirurgia ambulatorial (o campo deve cobrir a incisão primária, excluindo deliberadamente o sítio de saída, considerando que, mesmo quando tratado com antissépticos, não pode ser considerado limpo). Nesta situação, também não é necessário utilizar centro cirúrgico, tendo em vista que o procedimento poderá ser executado em um quarto normal, adotando as precauções padronizadas para o controle de infecções.

A remoção dos cateteres do tipo Missouri ou Toronto-Western é um pouco mais complicada, considerando que os discos de Dacron se apoiam nas proximidades do peritônio e desenvolvem adesões fibrosas no peritônio bem como na bainha posterior do reto. Geralmente, estes cateteres são colocados por cirurgiões, devendo ser retirados pelo mesmo cirurgião que os colocou.

► Complicações com a inserção de cateteres

Há uma grande variedade de questões que envolvem o procedimento de inserção de cateteres DP, como a migração de cateter, colocação de cateter em pacientes que se submeteram a cirurgia abdominal anterior e perfuração intestinal depois da inserção de cateter.

A. Perfuração visceral

É a complicação mais temida da inserção peritonioscópica de cateteres DP, além de ser o fator mais importante que inibe os nefrologistas de executar esse procedimento. Embora o risco de perfuração intestinal depois da inserção de cateter DP seja mínimo, o nefrologista que realizar tal procedimento deve estar bem preparado para o diagnóstico imediato desta complicação e tratamento eficaz do paciente.

A incidência real da perfuração intestinal com a técnica peritonioscópica é desconhecida. Um estudo recente que avaliou 750 inserções de cateteres DP por nefrologistas usando a técnica peritonioscópica encontrou uma incidência de 0,8% desta complicação. Entretanto, vários outros estudos não relataram nenhum episódio de perfuração intestinal. Por outro lado, há relatos indicando que a incidência da perfuração visceral usando a técnica cirúrgica varia de 1 a 1,4%. Alguns investigadores sugerem que esse tipo de complicação deveria ser tratado com intervenção cirúrgica, mas existem relatos de tratamento conservador bem-sucedido de perfuração intestinal com repouso intestinal e aplicação de antibióticos intravenosos.

A introdução de trocartes (com diâmetro de 2,2 mm) na cavidade abdominal provavelmente responde por lesões intestinais nos casos em que a inserção do cateter DP é feita por técnica peritonioscópica. Existem relatos de ocorrência de lesões intestinais decorrentes da introdução de agulhas de insuflagem, trocartes, cateteres rígidos e exames colonoscópicos. Em geral, a maioria dessas perfurações é pequena, e a selagem espontânea. Tais “miniperfurações” se fecham em 24 a 48 h, muito provavelmente depois de aderência omental. Grande parte das pequenas perfurações é autosselante, não requerendo intervenção cirúrgica.

Resumindo, a técnica peritonioscópica para a inserção de cateteres DP permite que os nefrologistas façam o rápido diagnóstico de perfuração intestinal, implementando medidas terapêuticas imediatas. Os nefrologistas têm condições de tratar com sucesso estes pacientes de forma conservadora, através de medidas, como o monitoramento dos sinais vitais, exame abdominal seriado, repouso intestinal e aplicação de antibióticos intravenosos de espectro amplo. A adoção desta abordagem permite identificar os pacientes que não precisam de intervenção cirúrgica, evitando o uso desnecessário de laparotomia. A deterioração clínica e presença de sinais de irritação peritoneal indicam que é necessário fazer uma consulta cirúrgica imediata.

B. Migração e reposicionamento

A migração de cateteres DP para a parte superior do abdome é comum (15 a 35%), resultando geralmente em problemas de drenagem e falhas no cateter. A presença desta condição é indicada por problemas de fluxo de drenagem e confirmada por

radiografias abdominais simples. Há uma grande variedade de técnicas para combater migrações, variando as taxas de sucesso de 27 a 48% a longo prazo.

C. Cirurgia abdominal anterior

Históricos de cirurgia abdominal anterior podem resultar em significativas aderências intraperitoniais, sendo identificados como contraindicação relativa para casos de DP. Não obstante, a inserção de cateter pode ser feita com sucesso em tal população. Históricos de cirurgia abdominal não aumentam, necessariamente, o risco de perfuração intestinal. A noção comum de que os “pacientes com cirurgia abdominal anterior não são os melhores candidatos à DP” deve ser desestimulada. Considerando que a técnica peritonioscópica identifica adesões intraperitoniais, avalia sua extensão e determina um sítio adequado à colocação de cateter, não seria justo negar rotineiramente aos pacientes com histórico de cirurgia abdominal anterior o uso dessa modalidade (Figura 58.5). A taxa de inserção com sucesso de cateter na referida população é bastante elevada (> 95%).

D. Subutilização

A DP é uma forma subutilizada de terapia de reposição renal. Nos EUA, apenas 12% dos pacientes portadores de doença renal em estágio final utilizam tal forma de diálise. Existem vários fatores responsáveis por esta situação, entre os quais a apresentação da escolha da modalidade, seguida pela rápida inserção do cateter, é extremamente importante. Demoras desnecessárias na inserção de cateteres podem deixar pacientes que escolheram a DP com uma modalidade de diálise que não desejavam. Pelo menos dois estudos documentaram um impacto positivo das cirurgias de acesso feitas por nefrologistas na subutilização da DP.

► Conclusões

Os procedimentos relacionados com o acesso para DP podem ser executados com segurança e sucesso por nefrologistas, com dados excelentes sobre os resultados do cateter. Há uma grande variedade de vantagens, como o início da terapia em tempo hábil nos casos em que a inserção do cateter for feita por nefrologistas. Entretanto, os nefrologistas devem ser bem treinados e desenvolver as habilidades imprescindíveis à execução desses procedimentos. A ASDIN está ativamente comprometida em promover a execução de procedimentos relacionados com o acesso para DP por nefrologistas e implantar centros de treinamento em centros médicos acadêmicos. Em cada centro de diálise, os nefrologistas selecionados devem considerar a ampliação de seu papel para a execução de tais procedimentos, de maneira que possam prover, em tempo hábil, esse aspecto do tratamento da doença renal em estágio final.

59

Envenenamentos e intoxicações

James F. Winchester, MD, e
Donald A. Feinfeld, MD

A mortalidade por envenenamento é baixa por causa das abordagens médicas modernas. Entretanto, envenenamentos graves em determinados grupos de pacientes estão associados a taxas elevadas de mortalidade: venenos com metabólitos tóxicos (metanol, etilenoglicol e acetaminofeno), e venenos que induzem a alterações metabólicas (p. ex. fenobarbital). Neste capítulo, discutimos o papel da diurese forçada e das técnicas modernas de diálise usadas para tratar os casos de envenenamento, bem como apresentamos orientações clínicas para a aplicação correta desses tratamentos em casos de intoxicação por produtos químicos ou medicamentos. Apresentamos relatos de casos reais para ilustrar esses pontos.

Atualmente, a base de dados da American Association of Poison Control Center (AAPCC) contém 33,8 milhões de exposições humanas a venenos. Durante 2003, foram relatadas 2.395.582 exposições humanas que contaram com a notificação de 64 centros de envenenamento, refletindo um aumento de 0,7% em comparação com o relatório de 2002 da AAPCC e de 10,5% sobre as exposições documentadas em 2000. Embora a maior parte desses casos tenha recebido tratamento domiciliar, em 2003 cerca de 525.710 casos exigiram tratamento hospitalar, e 1.106 pacientes faleceram; 134.619 pacientes foram tratados com uma única dose de carvão ativado, 7.875 com alcalinização, 1.509 receberam hemodiálise e 27 receberam hemoperfusão.

DOSES MÚLTIPLAS DE CARVÃO ATIVADO

Um dos métodos para remover as toxinas do corpo humano é a administração de doses múltiplas de carvão ativado. A administração aguda de carvão diminui a absorção das toxinas provenientes do trato gastrointestinal e tem sido também recomendada em doses repetidas na esperança de quelar no intestino substâncias tóxicas na recirculação enteroepática. Entretanto, embora haja alguma evidência experimental de que esse modo terapêutico possa diminuir a meia-vida de muitos xenobióticos, existem apenas poucas substâncias tóxicas para as quais a administração de múltiplas doses de carvão apresentou alguma eficácia. De acordo com a American Academy of Clinical Toxicology, estas substâncias consistem na carbamazepina, dapsona,

fenobarbital, quinino e teofilina. Um estudo recente, realizado com voluntários, sugere que a administração repetida de doses de carvão superativado pode ter algum benefício no processo de desintoxicação em até 3 h depois da ingestão de acetaminofeno. Entretanto, dois outros estudos com voluntários concluíram que a eficácia de multidoses de carvão ativado não dura mais de 1 h depois de doses excessivas de acetaminofeno. Há relatos indicando que multidoses de carvão ativado reduzem também o índice de mortalidade e a incidência de arritmias sérias em casos de envenenamento por oleandro amarelo (Quadro 59.1).

DIURESE FORÇADA E ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA

Muitas substâncias são eliminadas pelos rins se não forem filtradas nem reabsorvidas, ou se forem secretadas ativamente pelos túbulos urinários. A filtração é livre no caso das moléculas pequenas (< 5.000 Da) que não estejam altamente ligadas a proteínas plasmáticas, como a albumina, sendo o fenobarbital uma destas substâncias. Para que sejam efetivamente excretadas, tais substâncias devem permanecer no fluido tubular na medida em que atravessam o néfron.

Nas situações em que uma substância é eliminada por filtração e a função renal se mostra satisfatória, faz-se importante

Quadro 59.1 Substâncias para as quais a administração de multidoses de carvão ativado é indicada

Carbamazepina
Dapsona
Fenobarbital
Quinino
Teofilina
Acetaminofeno (até 1 h após a ingestão)
Oleandro amarelo*

*N.R.T.: ou aloandro ou espierradeira, planta da qual se extraem glicosídeos cardíacos.

manter o mesmo nível de função renal para continuar eliminando a referida substância. Entretanto, é fundamental manter o volume de fluido extracelular do paciente, administrando uma quantidade adequada de solução salina intravenosa, isto é, mantendo uma boa diurese. Contudo, além de não produzir nenhum benefício contra envenenamentos, o conceito de hiper-hidratar um paciente para “forçar” a diurese tem o risco de sobrecarregar o ventrículo esquerdo. A repleção e manutenção do volume extracelular sempre são indicadas, em especial nos casos de envenenamento por salicilato em que geralmente há perdas de cerca de 2 l de fluidos em adultos. O paciente deve ser monitorado para a verificação da presença de sinais de sobrecarga volumétrica ou hipervolemia.

A capacidade natural de os rins eliminarem muitas substâncias do sangue é reforçada pela secreção renal de substâncias na urina. Os túbulos captam muitos xenobióticos que circulam no plasma, mesmo que ligados a proteínas, e os movimentam para o lúmen a fim de que sejam excretados. Há caminhos diferentes para o transporte de ânions (como a penicilina) e cátions (como a gentamicina).

A excreção renal de um determinado xenobiótico poderá aumentar se houver uma forma química que impeça a reabsorção imediata do lúmen tubular para o sangue. Muitos medicamentos e toxinas são ácidos ou bases fracas que se difundem de volta para as células tubulares na forma neutra, sendo, porém, fracamente absorvidas como ânions ou cátions. Por essa razão, ocorre maior excreção líquida da citada substância (Quadro 59.2) nos casos em que seja possível manter um nível de pH urinário que favoreça a forma ionizada não absorvível. De maneira geral, a excreção de substâncias aniônicas (como o salicilato) é melhor em níveis mais elevados de pH urinário (superior a 7), ao passo que a excreção de medicamentos catiônicos (como a fenciclidina) é melhor em níveis baixos de pH urinário (inferior a 5,5), fenômeno conhecido por “aprisionamento por difusão”, sendo observado no caso do amônio urinário que é o caminho principal para a excreção do íon hidrogênio pelo rim. A amônia difunde-se livremente do lúmen tubular para as células e o sangue. Entretanto, no caso de pH urinário relativamente ácido, a maior parte da amônia absorve os íons de hidrogênio, sendo o íon de amônio resultante “aprisionado” no lúmen tubular para que seja imediatamente excretado.

Entretanto, essa manobra não aumenta substancialmente a depuração de muitos medicamentos e produtos químicos. Nem todas as substâncias ionizáveis possuem excreção intensificada pela manipulação do pH da urina, o que ocorre quando seu

Quadro 59.2 Dissociação de constantes pK_a para vários medicamentos

Ácidos		Bases	
Medicamento	pK_a	Medicamento	pK_a
Ácido Acetilsalicílico	3,49	Anfetamina	9,9
Amobarbital	7,7	Fenciclidina	8,5
Barbital	7,91		

Quadro 59.3 Volume de distribuição e ligação proteica de medicamentos selecionados em pessoa com peso de 70 kg

Medicamento	Volume de distribuição		Ligação proteica (%)
	l/kg	l	
Ácido acetilsalicílico	0,1 a 0,2	7 a 14	50 a 90
Amitriptilina	15	1.050	95
Digoxina	6,8	476	2
Fenobarbital	50	49	51

volume de distribuição V_d é elevado (Quadro 59.3). As substâncias que permanecem exclusivamente (ou quase) na água corporal total têm V_d menor do que as com alta afinidade pelo lipídio ou proteína, parecendo dissolver-se em quantidade maior de água em relação ao previsto, levando em conta apenas os respectivos níveis plasmáticos (a digoxina é um bom exemplo). O ajuste do pH da urina somente será eficaz se o V_d for baixo ou nos casos em que o pH urinário alterado realmente tiver demonstrado sua eficácia ao intensificar a remoção da toxina.

Nos casos de xenobióticos que são bases fracas, como a fenciclidina, não há vantagem na acidificação da urina para intensificar a excreção dos medicamentos. A acidificação do sangue, na tentativa de fazer isso, resulta em acidose metabólica, que pode agravar a condição do paciente. Por outro lado, a excreção renal de uma série de ácidos fracos é intensificada pela alcalinização urinária (Quadro 59.4). Entre estes ácidos, o mais importante é o salicilato, cuja excreção poderá ser quadruplicada se o pH urinário for 7,5 ou mais. Entretanto, não está suficientemente claro porque isso ocorre, considerando que o pK_a do ácido salicílico é 3. Com pH urinário de 6, 99% do salicilato já devem ter sido ionizados e, por isso, não são reabsorvidos. Outros mecanismos, além do “aprisionamento por difusão”, explicam a excreção intensificada de salicilato em níveis mais elevados de pH urinário.

No passado, o nomograma de Done foi utilizado para estimar a toxicocinética do salicilato em *overdoses* que variavam de moderadas a graves. Alguns médicos utilizam esse nomograma para calcular a eliminação endógena de salicilato. Infelizmente, os cálculos de Done foram feitos em crianças e presumem a eliminação do salicilato do corpo em cinética de primeira ordem, na qual a excreção de um medicamento é proporcional à sua concentração nos fluidos corporais. Na realidade, em casos de

Quadro 59.4 Substâncias para as quais a alcalinização urinária melhora a excreção

Salicilato
Mecoprop
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)
Metotrexato
Fenobarbital (não tão eficaz como multidoses de carvão ativado)
Clorpropamida (geralmente responde aos tratamentos de suporte)
Diflunisal (não tem utilidade clínica)

envenenamento grave por salicilato, várias vias de eliminação do medicamento se tornam saturadas, transformando-se a eliminação em cinética de ordem zero, isto é, há uma taxa constante de remoção do medicamento por unidade de tempo independente do nível de concentração.

A excreção renal de dois herbicidas (ácido 2,4-diclorofenoxiacético [2,4-D] e mecoprop) também aumenta em níveis mais elevados de pH urinário. A alcalinização da urina pode também facilitar a eliminação de *overdoses* de metotrexato; também aumenta a excreção de fenobarbital e clorpropamida, porém isso raramente tem alguma utilidade, tendo em vista que a eliminação do fenobarbital melhora com multidoses de carvão ativado, e a clorpropamida geralmente responde a tratamentos de suporte com infusão de glicose (Quadro 59.2).

TÉCNICAS DE DIÁLISE EM CASOS DE ENVENENAMENTO

Muitas substâncias podem ser removidas por hemodiálise e hemoperfusão.

► Princípios de diálise relacionados com a remoção de drogas ou medicamentos

Tais princípios foram discutidos em outro ponto deste livro. Os fatores que disciplinam a remoção de drogas são as dimensões do soluto (ou da droga), coeficiente de partição lipídio-água (ou solubilidade lipídica), grau de ligação proteica, volume de distribuição e presença de gradiente de concentração que promova a constante remoção da droga ou molécula. Os fatores físicos que regulam a remoção de drogas por dialisadores são os seguintes: taxas do fluxo sanguíneo através de dialisadores, taxa de fluxo do dialisado, área superficial dos dialisadores e características das membranas.

Para as drogas (geralmente, de cerca de 300 Da) difusíveis através de membranas semipermeáveis, as taxas de remoção de soluto (eliminação) tornam-se maiores de acordo com o aumento do fluxo sanguíneo. No caso dos solutos superiores a 300 Da, a taxa de difusão através de membranas é menor, os gradientes de concentração através de membranas permanecem elevados, e a elevação do fluxo exerce reduzido efeito sobre as taxas de eliminação das drogas. Para as drogas maiores, é possível elevar a taxa de remoção, aumentando a área superficial ou escolhendo membranas de alta permeabilidade, sendo esta última a opção preferida.

► Eliminação

A eliminação de medicamentos e produtos químicos segue o mesmo princípio utilizado para calcular a de soluto pelos rins. A eliminação é feita com aplicação da seguinte fórmula:

$$\text{eliminação} = Q_b [(A - V)/A]$$

Em que A é a concentração arterial ou de entrada, e V a concentração venosa ou de saída do medicamento que está passando pelo dialisador, e Q_b o fluxo sanguíneo através do dialisador. A razão $(A - V)/A$ é a razão de extração (RE) do medicamento através do dialisador.

► Hemodiálise

O procedimento para hemodiálise em casos de envenenamento é idêntico ao utilizado em pacientes no estágio V da doença renal crônica (DRC), com uma ou duas exceções.

Em pacientes hipotensos intoxicados por drogas que necessitem de agentes vasopressores para manterem níveis adequados de pressão arterial, os vasopressores a ser administrados através das linhas sanguíneas de diálise devem ser infundidos em posição distal em relação ao dispositivo de filtro da droga, tendo em vista que são imediatamente removidos por meio da membrana hemodialítica ou pelo sorvente. Possivelmente, a necessidade de vasopressores aumente durante o procedimento, mesmo que sejam administrados em linha totalmente separada pela mesma razão.

Nos casos da utilização de sistemas de regeneração de dialisado e um sistema de sorvente (sistema REDY) no tratamento de pacientes envenenados, há o risco teórico de saturação do sorvente, o que pode reduzir as taxas de remoção das drogas ao longo do tempo.

► Hemoperfusão por interação com o meio sorvente

Nas décadas de 1970 e 1980, a hemoperfusão foi muito popular no tratamento dos casos de envenenamento. Atualmente, nos EUA os dispositivos de hemoperfusão com carvão ativado, mas não os dispositivos com resina, são comercializados para uso clínico.

Algumas resinas são mais eficazes para a remoção de medicamentos solúveis em lipídios, geralmente com taxas de eliminação do sangue superiores às obtidas por hemoperfusão com carvão. Estas resinas são comercializadas na Europa. O Quadro 59.5 apresenta uma lista parcial dos dispositivos de hemoperfusão disponíveis no mercado. A hemoperfusão se baseia no processo físico de adsorção. A eliminação de muitos medicamentos é melhor com a hemoperfusão do que com hemodiálise. Em algumas situações, o circuito de hemoperfusão para tratamento de intoxicação por drogas pode, mas não precisa necessariamente, ser combinado com diálise (uma indicação para o uso combinado em particular ocorre quando há acidose séria que pode ser corrigida por dialisado contendo bicarbonato). As instruções de uso dos fabricantes devem ser rigorosamente seguidas, considerando que alguns dispositivos são fornecidos “secos” e outros precisam ser lavados com solução salina, e, além do mais, os protocolos de heparinização são diferentes. A remoção mais eficiente de drogas

Quadro 59.5 Dispositivos de hemoperfusão disponíveis no mercado

Fabricante	Dispositivo	Tipo de meio sorvente
Clark	Sistema biocompatível	Carvão
Gambro	Adsorba	Carvão
Braun	Haemoresin	Resina XAD-4

é obtida com fluxo sanguíneo de aproximadamente 300 mL/min. Não obstante, taxas mais baixas de fluxo sanguíneo permitem fazer significativas remoções de drogas, mesmo em pacientes hipotensos.

A remoção de drogas solúveis em lipídios, como a glutetímida e metaqualona, é muito mais eficaz utilizando a hemoperfusão com a resina XAD-4 do que com carvão ativado. Os dialisadores modernos com alta permeabilidade são mais eficazes que os usados nas décadas 1970 e 1980, sendo necessário reavaliar a diálise *versus* hemoperfusão com carvão em casos de envenenamento (ver o Caso 3 mais adiante). Entretanto, no século XXI, o espectro das drogas usadas em situações de *overdoses* é bem diferente daquele das drogas utilizadas no século passado, e talvez nunca sejam realizados estudos para reexaminar tais drogas agora obsoletas.

► Complicações causadas por hemoperfusão

O principal efeito colateral da hemoperfusão com preparações de carvão ou resina é a depleção plaquetária de cerca de 30% ou mais, que pode ou não iniciar problemas de sangramento clínico. Em geral, costumam ocorrer reduções nos níveis séricos de cálcio e glicose, bem como diminuições transitórias na contagem dos leucócitos. Reduções brandas de 1° a 2° C na temperatura do corpo são normais pelo fato de não ocorrer reaquecimento no circuito extracorpóreo, o que torna necessário fazer medições frequentes na temperatura do corpo em pacientes profundamente comatosos. Em geral, a queda na concentração plaquetária retorna ao nível normal 24 a 48 h depois de hemoperfusões simples.

► Critérios para hemodiálise em casos de envenenamento

A principal consideração, na decisão de aplicar técnicas extracorpóreas para a remoção de venenos, baseia-se nas características clínicas do envenenamento, principalmente se ocorrer a progressiva deterioração da condição do paciente a despeito da aplicação de terapia intensiva de suporte. O Quadro 59.6 descreve alguns critérios clínicos sugeridos, que devem ser levados em conta juntamente com as concentrações plasmáticas das drogas comuns (Quadro 59.7), acima das quais deve-se considerar a hipótese de usar hemodiálise ou hemoperfusão.

Quadro 59.6 Considerações clínicas para hemodiálise ou hemoperfusão em casos de envenenamento

1. Progressiva deterioração a despeito de tratamento intensivo
2. Intoxicação grave com hipoventilação, hipotermia e hipotensão
3. Predisposição a complicações comatosas (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica)
4. Alteração na função excretora normal de drogas em decorrência de insuficiências hepática, cardíaca ou renal
5. Envenenamento por agentes com efeitos metabólicos e/ou retardados, como, por exemplo, metanol e etilenoglicol
6. Intoxicação por droga, ou veneno, que possa ser extraída a taxas superiores à eliminação endógena

Quadro 59.7 Concentrações plasmáticas de venenos comuns, acima das quais deve-se considerar a hipótese de aplicar hemodiálise (HD) ou hemoperfusão (HP)¹

Droga	Concentração sérica		Método de escolha
	µg/ℓ	mmol/ℓ	
Salicilatos	800	5.000	HD
Teofilina	400	2.200	HP > HD
Paraquat	0,1	0,5	HP > HD
Metanol	50		HD

¹Apenas as concentrações sugeridas: em intoxicações mistas, a condição clínica pode não refletir as concentrações das drogas.

O Quadro 59.8 apresenta uma lista de drogas dialisáveis. Muitos desses relatos são estudos de casos isolados, considerando ser muito difícil realizar estudos controlados. Além disso, talvez não seja um exagero afirmar que grande número de tais relatos é constituído por experiências clínicas baseadas em casos individuais, embora a revisão crítica das taxas de remoção de drogas indique que as que não estão entre parênteses são removidas com mais eficácia. Informações mais detalhadas podem ser obtidas em Aronoff e colaboradores (1999).

► Hemoperfusão e hemodiálise com agentes quelantes

Em pacientes que fazem diálise, a intoxicação por alumínio e ferro pode ser tratada com deferoxamina em conjunto com diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial contínua) ou com hemoperfusão para a remoção do complexo deferoxamina-ferro ou deferoxamina-alumínio. Pode-se observar melhora clínica no componente da osteomalácia da osteodistrofia renal após a remoção de alumínio. Além disso, ocorre melhora na encefalopatia, sobrecarga de ferro e anemia.

A diálise ou hemoperfusão, em aplicação isolada, não são eficazes para remover metais pesados e os respectivos sais. Durante a hemodiálise, a remoção de metais pode ser intensificada com agentes quelantes, como a N-acetilcisteína ou cisteína. Por outro lado, aparentemente a remoção de mercúrio e tálio por hemoperfusão é modesta.

► Imunofarmacologia em casos de envenenamento

Os anticorpos antidigoxina, especificamente os fragmentos Fab, neutralizam a digoxina, reduzindo qualquer tipo de toxicidade. Existem relatos do recrudescimento do envenenamento por digoxina em 24 a 48 h depois da administração de porção Fab dos anticorpos em pacientes com insuficiência renal. Análise cinética de pacientes idosos e com função renal alterada, tendo havido envenenamento por digoxina e digitoxina, sugeriu que a dose de fração Fab deveria ser a mesma para os pacientes

Quadro 59.8 Drogas e produtos químicos removidos com hemodiálise e hemoperfusão (para as drogas entre parênteses, remoção não é satisfatória)

Antimicrobianos/anticancerígenos	Fenobarbital (Floaxilina)	Hipnóticos não barbitúricos,	Alcoóis
Aciclovir	(Fluconazol)	sedativos, tranquilizantes,	2-Butoxietanol
(Amantadina)	5-Fluorocitosina	anticonvulsivantes e relaxantes	Etanol
Amicacina	5-Fluoruracila	musculares	Etilenoglicol
Amoxilina	Fluroxacina	Ácido valproico	Isopropanol
Ampicilina	Foscanit	Atenolol	Metanol
(Anfotericina)	Fosfomicina	Baclofeno	Analgésicos, antirreumáticos
(Azatioprina)	Ganciclovir	Betaxolol	Acetaminofeno
(Azitromicina)	Gentamicina	(Bloqueadores dos canais de cálcio)	Acetofenetidina
Azlocilina	Imipeném	(Bretílio)	Ácido acetilsalicílico
Aztreonam	Isoniazida	Captopril	Ácido salicílico
Bacitracina	(Itraconazol)	Carbamazepina	Colchicina
Bredinina	Mecilinam	Carbomal	(D-Propoxifeno)
Bussulfam	(Meticilina)	Clonidina	Metilsalicilato
Canamicina	(Metotrexato)	(Clordiazepóxido)	Antidepressivos
Capreomicina	Metronidazol	(Diazepam)	Ácido clavulínico
Carbenicilina	(Mezlocilina)	(Diazóxido)	(Amitriptilina)
Cefacetrila	(Miconazol)	(Difenildantoína)	Anfetaminas
Cefaclor	(Minociclina)	(Difenildramina)	(Fenelzina)
Cefadroxila	Moxalatam	Eteclorvinol	(Imipramina)
Cefalexina	(Nafcilina)	Etiamato	Inibidores da monaminaoxidase
Cefalotina	Neomicina	Etossuximida	Isocarboxazida
Cefamandol	Netilmicina	Galamina	Moclobemida
(Cefapirina)	Nitrofurantoína	Glutetimida	(Pargilina)
Cefazolina	(Norfloxacinol)	(Heroína)	Tranilcipromina
Cefixima	Ofloxacinol	Hidrato de cloral	(Tricíclicos)
Cefmenoxima	Ornidazol	Meprobamato	Solventes, gases
Cefmetazol	(PAS <i>p</i> -aminosalicilato)	(Metaqualona)	Acetona
(Cefonicida)	Penicilina	Metsuximida	Cânfora
(Cefoperazona)	(Pentamidina)	Metiprilona	Monóxido de carbono
Ceforamida	Piperacilina	Para-aldeído	(Óleo de eucalipto)
(Cefotaxima)	(Pirizinamida Praziquantel)	Primidona	(Tetracloroeto de carbono)
Cefotetano	(Quinino)	Agentes cardiovasculares	Tióis
Cefotiano	(Ribavirina)	Acebutolol	Tolueno
Cefoxitina	(Rifampicina)	(Amiodarona)	Tricloroetileno
Cefpiroma	Sisomicina	Anrinona	Plantas, animais, herbicidas
Cefradina	Sulfisoxazol	(Digoxina)	e inseticidas
Cefroxadina	Sulfonamidas	Enalapril	Amanitina
Cefsulodina	Temocilina	(Encainida)	Clorato de potássio
Ceftazidima	Tetraciclina	(Flecainida)	Clorato de sódio
(Ceftriaxona)	Ticarclina	Fosinopril	Complexo de metilmercúrio
Cefuroxima	Tinidazol	(Lidocaina)	Demeton e seus sulfóxidos
Ciclofosfamida	Tobramicina	Lisinopril	Dimetoato
(Ciclosserina)	Trimetoprima	Metildopa	Diquato
Cilastatina	(Vancomicina)	Metoprolol	Fosfato de alquila
Ciprofloxacino	Vidarabina	N-acetilprocaïnâmica	Glufosinato
(Claritromicina)	Zidovudina	Nadolol	(Organofosfatos)
(Clindamicina)	Barbitúricos	(Pindolol)	Paraquato
(Cloranfenicol)	Amobarbital	Practolol	Picada de cobra
(Cloroquina)	Aprobarbital	Precainamida	Toxina da carambola
(Cloxacilina)	Barbital	Propranolol	Toxina de oleader
Colistina	Butabarbital	(Quabaína)	
Dibecacina	(Cetoconazol)	Quinapril	
(Dicloxacilina)	Ciclobarbital	(Quinidina)	
Didanosina	Fenobarbital	Ramipril	
(Doxiciclina)	Pentobarbital	Sotalol	
(Enoxacina)	Quinalbital	(Timolol)	
(Eritromicina)	(Secobarbital)	Tocainida	
Estreptomina			
Etambutol			

Quadro 59.8 (Continuação)

Diversos	(Clorpropamida)	Metais, inorgânicos	Formate
Ácido bórico	Dinitro-(it)0 (end)-cresol	(Alumínio)	Fosfato
Ácido crômico	Manitol	Arsênico ¹	Iodo
Ácido fólico	Metilprednisolona	Bário	Lítio
Acipimox	4-Metilpirazol	Brometo	(Magnésio)
Alopurinol	Ranitidina	(Chumbo) ¹	(Mercúrio) ¹
Aminofilina	Teofilina	(Cobre) ¹	Potássio
Anilina	Tiocianato	(Dicromato de potássio) ¹	Sódio
Boratos		(Estanho)	(Tálio) ¹
(Cimetidina)		Estrôncio	(Zinco)
Citrato de sódio		(Ferro) ¹	

¹Remoção com agente quelante.

jovens ou aqueles com função renal normal. Nos casos de envenenamento por digoxina, a meia-vida de eliminação deste medicamento em pacientes anéfricos pode ser substancialmente reduzida com adição de hemoperfusão.

RELATO DE CASOS

► Caso 1: Intoxicação por metanol

Homem de 32 anos, sem histórico significativo anterior, bebeu uma garrafa de fluido para lavagem de para-brisas no momento em que estava sendo preso, na tentativa de evitar ir diretamente para a prisão. O indivíduo foi levado imediatamente para a unidade de emergência médica, onde foi avaliado. Na época, o único sintoma eram náuseas sem vômitos. O homem não apresentava dor no peito, dispneia, cefaleia, diaforese e distúrbios visuais. A pressão arterial (PA) era de 146/86 mmHg, a temperatura (T), de 37°C, o pulso (P) era regular, e a respiração (R), de 14 irpm. O exame da cabeça, olhos (incluindo o exame de fundo), pescoço, pulmões, coração, abdome, sistema nervoso e das extremidades foi totalmente normal.

Os dados laboratoriais revelaram osmolalidade sérica de 390 mOsm/kg, Na de 138 mEq/L, K de 6,3 mEq/L, Cl de 99 mEq/L, CO₂ de 23 mEq/L, ureia de 24 mg/dL e glicose de 96 mg/dL. A urinalise era normal; e o nível de metanol, de 227 mg/dL.

O paciente iniciou imediatamente um tratamento com administração intravenosa de etanol e, subsequentemente, com fomepizol. No dia seguinte, apresentava as seguintes condições: pH de 7,376; Pco₂ de 44,2; Po₂ de 86,9; e HCO₃ de 25,3. O nível de etanol era de 159,9 mg/dL. Depois da hemodiálise, o nível de metanol caiu para 59 mg/dL. No dia posterior, ocorreu um efeito rebote para 90 mg/dL, o que tornou necessário fazer uma segunda hemodiálise no terceiro dia, com o nível de metanol caindo para 28 mg/dL. Em nenhum momento durante a hospitalização, o paciente se tornou acidótico de forma significativa. O exame oftalmológico foi normal. O paciente se tornou assintomático, recebeu alta no quinto dia de hospitalização, tendo sido levado diretamente para a prisão. Este caso demonstra que a inibição imediata de álcool desidrogenase pode evitar totalmente a acidose com risco de vida e as complicações oculares. O uso de fomepizol eliminou a necessidade de monitoramento contínuo

do nível de etanol do paciente, tendo sido inicialmente, necessário quando o etanol constituía o único bloqueador disponível da álcool desidrogenase. Entretanto, a administração de fomepizol não evita o uso de hemodiálise. A remoção do metanol pela diálise reduz consideravelmente o tempo de hospitalização mesmo nos casos em que é necessário um segundo procedimento. Além disso, nos casos de acidose, a correção com a diálise deve ser imediata. Em intoxicações graves por metanol, como neste caso, a diálise pode evitar a administração de uma segunda dose de fomepizol.

► Caso 2: Envenenamento por etilenoglicol

Homem de 28 anos, anteriormente saudável, foi hospitalizado 3 h depois de beber 280 mL de líquido anticongelante para radiador contendo 95% de etilenoglicol. Apesar de trêmulo e agitado, a intoxicação não era óbvia. As condições do paciente eram as seguintes: PA de 137/88 mmHg; T de 37,1°C, P de 88 bpm; e R de 24 irpm. Não havia anormalidade na cabeça, olhos, pescoço, pulmões, abdome, sistema neurológico e extremidades.

Os dados laboratoriais mostraram osmolalidade sérica de 362 mOsm/kg, Na de 146, K de 4,5, Cl de 110 e CO₂ de 11. A ureia era de 21 mg/dL, e a creatinina, de 1,1 mg/dL. O pH arterial era de 7,17; o Pco₂, de 26; e o Po₂, de 105. O nível sérico de etilenoglicol era de 303 mg/dL. A urina não continha proteína, glicose ou células, porém apresentava inúmeros cristais em forma de agulha e de envelope de carta. Depois da administração de solução salina e etanol, o paciente foi hemodialisado. Em nenhum momento, demonstrou queda na função renal. As coletas programadas de sangue e urina, para verificar a presença de etilenoglicol, foram feitas antes e depois da hemodiálise. A eliminação renal endógena de etilenoglicol foi de 27,5 mL/min, e a eliminação hemodialítica, de 136,6 mL/min. Aproximadamente 30 h depois da ingestão, o nível de etilenoglicol do paciente era zero. O paciente recebeu alta depois de 72 h sem nenhum dano em órgãos-alvo pela ingestão. Este caso mostra que a imediata administração do bloqueador de álcool desidrogenase (etanol ou fomepizol) pode evitar lesões nos rins, coração e cérebro. A eliminação hemodialítica de etilenoglicol é cerca de 5 vezes maior que a endógena da toxina. Considerando ser muito mais eficaz, a hemodiálise é um importante meio de reduzir rapidamente a quantidade de etilenoglicol e dos seus metabólitos no corpo humano, e, além do mais, diminui substancialmente o tempo de internação hospitalar.

► Caso 3: Intoxicação por alumínio

Mulher de 72 anos foi transferida de outro hospital 8 dias depois de irrigação na bexiga com solução de alumínio a 1% (sulfato de alumínio e potássio) para o tratamento de cistite hemorrágica intratável. O nível de consciência da paciente diminuiu a partir do terceiro dia pós-irrigação, e, neste mesmo dia, foi coletada uma amostra de Al sérico que, 5 dias mais tarde, era de 423 µg/ℓ. Seis horas depois de infusão de 500 mg de deferoxamina, a paciente recebeu diálise durante 4 h com um dialisador com área de 2m² de alto fluxo. Com base em relatos anteriores de que a hemoperfusão com carvão era superior à hemodiálise, no segundo dia, durante 4 h a paciente foi tratada com hemoperfusão 6 h depois da administração da mesma dose de deferoxamina. A seguir, foi feito o cálculo da extração total de alumínio (com quelação e sem quelação). Embora iniciando com uma taxa de extração mais baixa que a hemoperfusão (20% *versus* 38%), a hemodiálise apresentou razão de extração média de 24% *versus* média de 16% por causa da saturação do dispositivo de hemoperfusão (a extração foi de apenas 5% depois de 2 e 4 h). Além disso, a paciente não teve alterações nas plaquetas durante a hemodiálise, mas apresentou profunda trombocitopenia depois da hemoperfusão. Subsequentemente, foi tratada com quelação e apenas com hemodiálise. Esse fato ilustra a necessidade de reavaliar a literatura mais antiga à luz dos aprimoramentos na diálise.

► Caso 4: Envenenamento por salicilato

Universitária de 22 anos foi encontrada perambulando pela sala do alojamento de estudantes. Examinada no centro de saúde da faculdade, observou-se que estava irritável, confusa,

taquipneica e levemente hipotensa. Sua colega de quarto telefonou para o centro de saúde, informando que a paciente havia terminado um namoro e que encontrara algumas pílulas no piso do banheiro bem como uma embalagem vazia de ácido acetil-salicílico. Após a transferência para um centro de atendimento terciário verificou-se que a paciente se encontrava acidêmica (pH de 7,24) e hipopotassêmica, com uma concentração de salicilato de 75 mg/dℓ. Logo após a internação, percebeu-se que estava sonolenta, fato que resultou na imediata transferência para a unidade de terapia intensiva, onde foi feita hemodiálise com um cateter venoso femoral. Em 2 h, a acidose melhorou (pH de 7,34), e a concentração de salicilato caiu para 35 mg/dℓ, passando o pH, depois de 4 h, a ser de 7,4, e a concentração de salicilato, de 20 mg/dℓ. Assim, a diálise foi interrompida. Este caso mostra que, na presença de acidemia, as alterações no sistema nervoso central (SNC) refletem a retenção de salicilato no SNC e indicam a necessidade de urgência na correção do pH com dialisado contendo bicarbonato, demonstrando, ainda, que o salicilato é uma droga com dialisância ideal (embora a ligação proteica seja alta, o elo é fraco, e a molécula atravessa as membranas de diálise com facilidade).

Aronoff G *et al.* (eds.): Drug Prescribing in Renal Failure. American College of Physicians, 1999.

Hörl WH *et al.*: Replacement of Renal Function by Dialysis, 5^a ed., Kluwer Academic Publishers, 2004.

Proudfoot AT *et al.*: Position paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:1.

Watson WA *et al.*: 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am Emerg Med 2004;22:335.

Índice

Os números das páginas com “q” e “f” indicam quadro e figura.

Ablação de radiofrequência percutânea guiada por imagem, 418
Abscessos de próstata, 336
Abuso de antiácidos, 75
Acetaminofeno, 26q
Acetato, 50
Acetato de cálcio, 73, 177
Acetato de desmopressina (dDAVP), 26q, 30-31
Acetazolamida, 13, 44, 112, 137
Acetilcisteína, 198
Aciclovir, 127-129, 315q
Acidemia, 184
Acidificação urinária distal, 146
Ácido acetilsalicílico, 56, 166, 267, 295, 315q
Ácido acetoidroxâmico (AHA), 348
Ácido ascórbico, 327
Ácido clorídrico (arginina, lisina), 50
Ácido de polimixina, 315q
Ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) com tecnécio 99, 362
Ácido dietilenotriaminopentacético com tecnécio 99 (^{99m}Tc-DMSA), 342
Ácido docosaexaenoico (DHA), 245
Ácido eicosapentaenoico (AEP), 245
Ácido etacrínico, 315q
Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 325
Ácido fólico, 181, 191, 200
Ácido glicirretínico, 37
Ácido mefenâmico, 315q
Ácido nicotínico, 110
Ácido sulfossalicílico (ASS), 287
Ácido sulfúrico (cisteína, metionina), 50
Ácido tetraidrofólico metabólito folato, 191
Ácido úrico, 111
na TLS, 119-120
Ácido úrico da urina/razão de creatinina, utilidade da, 120
Ácido vanililmandélico (AVM), 371
Ácido zoledrônico, 63
Ácidos graxos de ômega-3, 190, 245
Acidose láctica, 45, 48-49, 53, 54
Acidose metabólica, 33, 38, 78, 95, 139, 144, 370
achados clínicos, 53-54
bicarbonato de sódio intravenoso para, 96
causas gastrointestinais, 49-50
causas renais, 50-52
causas, 45-46, 48q, 50q
compensação respiratória, 46-47
considerações gerais, 45-46
devido à intoxicação por salicilato, 49
diagnóstico diferencial de, 47-48
efeitos adversos, 53-54
em pacientes com AKI, 95-96
hiatos de ânion, 47-52
na insuficiência renal aguda oligúrica, 48
patogênese, 46-53
princípios básicos do diagnóstico, 45
tratamento, 54

Acidose metabólica do hiato do ânion alta, 48-49
Acidose metabólica hiperclorêmica, 48, 146
Acidose respiratória
achados clínicos, 57-58
complicações, 59
considerações gerais, 57
diagnóstico diferencial, 58-59
manifestações clínicas, 57q
patogênese, 57
prevenção, 57
princípios básicos do diagnóstico, 57
produção de CO₂, papel no desenvolvimento da, 59
prognóstico, 59
tratamento, 59
Acidose respiratória, 32
Acidose respiratória aguda, 58
Acidose respiratória aguda-sobre-crônica, 58-59
Acidose respiratória crônica, 58
Acidose tubular distal (RTA tipo 1), 38
Acidose tubular renal, 50-52, 51q
Acidose tubular renal (ATR do tipo 2), 38
Acidose tubular renal distal hipercalêmica, 52-53
causas, 52q
Acidose tubular renal distal, 51-52, 146, 321q, 351
Acidose tubular renal do tipo IV, 52-53, 53q
Acidose tubular renal proximal (tipo 2), 50-51
Acidúria paradoxal, 43
Acinetobacter baumannii, 329
Acloridria, 65
α-actinina-4, 223
Acúmulo de fibronectina, 124-125
ADAMTS 13, 288-289, 291-292
Adefovir, 130
Adenoma produtor de aldosterona, 367
Adenoma sebáceo, 414
Administração de cristalóide, 10
Afro-Americanos
AVC, 376
complicações cardiovasculares e relacionadas, 376
doença renal crônica, 376-377
doença renal de estágio terminal (DRET) em, 295, 374
e DRET, 149
estudo de tratamento com ramipril, 206
hipertensão, 374-378
ingestão de sal na dieta, 375
insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 376
mudanças terapêuticas no estilo de vida, 377, 377q-378q
Agentes antiarrítmicos, 34
Agentes anti-hipertensivos, 277, 293
Agentes antiplaquetários, 290
Agentes calcimiméticos, 64, 179
Agentes de ligação de fosfato, 177-178
Agentes de radiocontraste, 92
Agentes de redução de lipídio, 227
Agonistas β₂-adrenérgicos, 33f, 79, 387
Alantoína, 122
Albumina, 6, 20, 107, 159, 182, 185, 211, 258, 287, 257, 286
para síndrome nefrótica, 21

- Albuminúria, 358
- Albuterol, 41
- Alcalemia, 32
- Alcalinização
 - da urina, 112
 - dos sais de K, 38
- Alcalinização da urina, 122
- Alcalinização urinária, 93
- Alcalose hipocalêmica, 9, 369
- Alcalose metabólica, 32, 34
 - achados laboratoriais, 43
 - classificação por patogênese, 43q
 - depleção de cloreto (CDA), 44
 - diagnóstico diferencial, 43-44
 - estados transitórios de, 44
 - grau de elevação do plasma [HCO_3^-], 42-43
 - impactos da depleção de potássio, 45
 - princípios básicos do diagnóstico, 42
 - prognóstico, 45
 - sinais e sintomas, 42-43
 - tratamento, 44-45
- Alcalose metabólica hipocalêmica, 9
- Alcalose metabólica por depleção de cloreto (ADC), 44
- Alcalose respiratória, 49, 67
 - achados clínicos, 55
 - causas da, 56q
 - complicações, 56
 - considerações gerais, 55
 - diagnóstico diferencial, 55-56
 - manifestações clínicas, 55q
 - patogênese, 55
 - prevenção, 55
 - princípios básicos do diagnóstico, 54
 - prognóstico, 56
 - tratamento, 56
- Alclofenac, 315q
- Aldosterona, 79
 - antagonistas, 227
 - bloqueadores, 13, 15
 - funções de, 366
 - hipertensão, 369
- Aldosteronismo primário (AP), 384, 396
 - achados clínicos, 366-368
 - considerações gerais, 366
 - princípios básicos do diagnóstico, 366
 - tratamento, 368
- Alendronato, 63, 70
- Alentuzumabe, 273
- Alimentação com baixo teor de sal, 13, 31, 153
- Alimentação restrita de sódio, para FSGS, 227
- Alimentação via tubo, 198
- Alimentos ricos em potássio, 38
- Alopurinol, 93, 122, 125, 315q, 419
- Amicacina, 126
- Amiloide sérico P (SAP), 283
- Amiloidose sistêmica (AL), 282
- Amiloidose, 174-175, 232
 - achados clínicos, 282-283
 - classificação e nomenclatura para a, 282q2q
 - considerações gerais, 281
 - diagnóstico diferencial, 283
 - patogênese, 281-282
 - primária, 282
 - princípios básicos do diagnóstico, 281
 - prognóstico, 284
 - sinais e sintomas, 282-283
 - tratamento, 283-284
- Amilorida, 15, 19, 38, 45, 368, 370
- Aminoacidúria, 50, 74
- Aminoglicosídeos, 37, 92, 104, 107, 125-126, 333
 - orientações de dosagem, 127q
- Aminolevulinato desidratase (ALAD), 325
- 5-aminossalicilatos, 125
- Amitriptilina, 26q
- Amortecimento mental, 62
- Amoxicilina, 263, 315q
- AMP cíclica (cAMP), 136
- Ampicilina, 315q
- Anabolismo ósseo, 71f
- Analgesia, 56
- Análise da esterase de leucócito, da urina, 3q
- Análise de bilirrubina, da urina, 3q
- Análise de células sanguíneas, da urina, 3q
- Análise de cetonas, da urina, 3q
- Análise de nitrito, da urina, 3q
- Análise de pedra, 346
- Análise de proteína, de urina, 3q
- Análise do conteúdo de glicose, da urina, 3q
- Análise do pH, da urina, 3q
- Análogos de vasopressina, 7, 22, 26q, 29-30, 104-105
- Anemia, 65, 96, 167, 498
 - de DRC
 - patogênese, 155
 - prognóstico, 159
 - tratamento, 156-159
 - na síndrome de Goodpasture, 255
 - nefrite por derivação, 264
 - normocrômica normocítica, 263
 - prevenção e tratamento, 166
 - tratamento, 208
- Anemia da célula falciforme, 223
- Anemia hemolítica microangiopática, 288-289, 293
- Anemia hemolítica, 292
- Aneurismas intracranianos (AICs), 407, 411
- Anfotericina, 92
- Anfotericina B, 37, 83, 132, 334
- Angiite por hipersensibilidade, 125q
- Angiofibromas faciais, 413
- Angiografia, 165
- Angiografia coronária percutânea, 165
- Angiografia por ressonância magnética (ARM), 363
 - com contraste de gadolínio, 5
- Angiografia renal, 5, 362-363
- Angiomolipomas, 414-415
- Angiomolipomas epitelioides, 415
- Anidrase carbônica citoplasmática II, 46
- Anlodipina, 206
- Anorexia, 82, 151, 159, 182
 - correção de, 198-199
- Anormalidade do eixo renina-aldosterona, 52
- Anormalidades eletrolíticas e hipovolemia, 9
- Anormalidades laboratoriais, na síndrome nefrótica, 212
- Anormalidades no ECG, 41, 34f
- Anormalidades renais difusas, 343f
- Anormalidades renais focais, 342f
- Anormalidades sensoriais, na DRC, 151
- Ânsia de vômitos, 298
- Ansiedade, 55, 67

- Antagonistas da angiotensina II, 77, 102, 107
- Antagonistas do receptor de V_2 , 27
- Antagonistas GPIIb-IIIa, 167
- Antagonistas receptores de endotelina, 105, 114
- Antiácidos, 85
- Antiácidos contendo magnésio, 73
- Antibióticos B-lactam, 314
- Antibióticos com quinolona, 125
- Antibióticos, 262-263, 290, 333, 336, 447
- Anticoagulação profilática, 235
- Anticoagulação sistêmica, 458
- Anticoagulantes, 290
- Anticorpo antinuclear (AAN), 212
- Anticorpo monoclonal anti-C5, 240
- Anticorpos anticardiolipina autoimune, 294
- Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), 215, 260, 277
 - glomerulonefrite associada, 269
 - MPO, 269
 - SVV, 267
 - teste, 267, 269
 - vasculite, 270, 274
- Antidepressivos, 26q
- Antígeno CD20 de superfície das células B, 308
- Antígeno central da hepatite B (HBcAg), 232, 311
- Antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg), 232, 308-309
- Antígeno e da hepatite B (HBeAg), 308
- Antipiréticos, 56
- Antipsicóticos, 26q
- Aortoplastia, 372
- Aparência de “pele de cebola”, 289
- Aparência de nitrogênio (nPNA), 185
- Apatia, 42
- Apneia do sono
 - achados clínicos, 373
 - considerações gerais, 373
 - patogênese, 373,
 - princípios básicos do diagnóstico, 373
 - prognóstico, 372
 - tratamento, 373
- Apneia, 86
- Apoptose, 91
- Ardência ao urinar, 6
- ARF induzida por cristal, 124
- Armazenamento intracelular, 46
- Arquitetura de podócito, 22f
- Arritmias, 371
- Arritmias cardíacas, 34, 42-43, 45, 160
- Arritmias ventriculares, 115, 293
- ART, 300
- Arteriografia, 362-363
- Arterite de células gigantes, 265
- Arterite de Takayasu, 265
- Artificial e hiperfosfatemia, 70
- Ascite cirrótica, 19
- Ascite refratária, definição, 101q
- Aspectos nutricionais, na doença renal crônica (DRC)
 - achados clínicos, 187-189
 - complicações, 189-197
 - considerações gerais, 181
 - má nutrição na proteína-energia, 181-182
 - patogênese, 181-187
 - princípios básicos do diagnóstico, 181
 - tratamento, 197-200
- Aspirados da medula óssea, 282
- Astrocitoma subependimário de células gigantes, 414
- Atelectasia, 20
- Atenolol, 393
- Ateroembolismo, 116
- Aterosclerose (ASO), 72, 360
- Aterosclerose, na DRC, 162
- ATIN induzida por rifampicina, 314
- Atividade de C3 convertase (C3bBb), 249
- Atividade de renina plasmática (ARP), 37, 367
- Atrofia tubular, 254
- Automedicação de BP (AMBP), 397
- Avaliação da função renal, 204
- Azapropazone, 315q
- Azatioprina, 271-274, 278-279, 315q
- Azotemia, 9, 94, 117, 119, 130, 132, 260, 263
- Azotemia pré-natal, 9, 90-91, 94
 - BUN para a razão de creatinina sérica em, 90
 - causas, 9q
 - DAINE associada, 143
 - tratamento, 96
- Aztreonama, 315q
- B2M fibrila amiloide, 174
- Bacteriúria, 332
- Beriliose, 62
- Betanidinebe, 315q
- Bexiga distendida, 146
- Bicarbonato basolateral, 46
- Bicarbonato de potássio (KHCO_3), 38
- Bicarbonato de sódio, 93, 115, 153
- Bicarbonatúria transitória, 43
- Bifosfonatos, 64, 65q, 70
- Biopsia renal, 104, 131, 215
 - APSGN, 260
 - IgAN, 247
 - LN, 277
 - para MCD, 218-219
 - SUH, 289
- Biopsia renal, 152, 243
 - amiloidose, 282
 - para o manejo da glomerulonefrite ANCA, 269
- Biopsia renal percutâneo, 5
- Bloqueador receptor de histamina-2, 44
- α/β -bloqueadores, 409, 413
- β -bloqueadores, 13, 40, 355, 367, 371, 376, 381, 387
- Bloqueadores de canal de Na, 14, 38
- Bloqueadores de receptores de mineralocorticoide, 367
- Bloqueadores do canal de cálcio (BCCs), 166, 293, 355, 365, 367, 387-388, 396, 413
- Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), 38, 90, 132-134, 143, 152, 166, 188, 204, 207, 234, 245, 325, 355, 386, 429
- Bloqueadores do receptor de AT II (BRA), 361, 364-365, 367
- Bloqueio nervoso esplâncnico, 410
- Bloqueio parassimpático, 86
- Bombas de Na-K-ATPase, 32-33, 36
- Bradycardia, 86
- Broncoscopia, 269
- Bulimia, 43
- Bumetanida, 14, 125
- C trachomatis, 336
- C3eNef, 260

- C5-9, 235
 C5b-9, 229-230
 Cãibras musculares, 34
 Calcidiol, 66
 Calcificação vascular, 165
 Calcifilaxia, 72
 Calcifilaxia/arteriolopatia urêmica calcificante (AUC), 174
 Calcimiméticos, 73
 Calcinose tumoral, 70
 Cálcio, 181
 ingestão na DRC, 193
 Cálcio dialisado, 73
 Calcitonina, 65q, 79
 Calcitriol, 60-63, 67-68, 178
 Cálculos de cálcio, tratamento para, 349-352
 Cálculos de fosfato de cálcio, 345
 Cálculos de urato ácido de amônia, 349
 Caliorese, 37
 Canais de água (aquaporina 2), 136
 Canal de sódio epitelial (ENaC), 47f, 52
 Câncer cervical, 93
 Câncer de bexiga, 6
 Câncer de próstata, 93
 Câncer suprarrenal, 37
 Candesartano, 206
Candida spp, 329, 334
 Candidíase mucocutânea, 65
 Capilarite alveolar pulmonar, 266
 Captopril, 206, 315q, 393
 Caquexia, 1
 Carbamazepina, 315q
 Carbamazepina-oxicarbamazepina, 26q
 Carbenicilina, 315q
 Carbenoxolona, 369
 Carbonato de cálcio, 177, 197
 Carbonato de lantânio, 73, 177
 Carbonato de magnésio, 178
 Carboplatina, 134-135
 Carcinoma de célula renal, 5
 Carcinoma metastático, 93
 Carcinomas renais, 407, 418
 Cardiotoxicidade de potássio evidente, 112
 Cardiotoxicidade hipercalêmica, 112
 Carnitina, 191
 Carvão ativado de dose múltipla, 540
 Catabolismo de nucleotídeo purínico, 119
 Catecolaminas, 371
 Cateter de artéria pulmonar, 9
 Cateter de bexiga, 334
 Cateteres peritoneais, 451-452
 Cateterização ureteral, 336
 Causas renais e extra-renais, do desgaste de magnésio, 81
 CCBs não diidropiridinas (DHP), 356
 CCBs não diidropiridinas, 358
 CD2AP, 223
 Cefaclor, 315q
 Cefaleia, 57
 Cefalexina, 263, 315q
 Cefalosporinas, 93, 125, 314, 333
 Cefalotina, 315q
 Cefamandol, 315q
 Cefazolina, 315q
 Cefepima, 333
 Cefotaxima, 315q
 Cefoxitina, 315q
 Ceftazidima, 333
 Celecoxibe, 139
 Células epiteliais tubulares renais (ETR), 116, 144
 Células espumosas, 322
 Células t citotóxicas, 125
 Celulite, 219
 Cetoácidos, 49
 Cetoacidose alcoólica, 49
 Cetoacidose diabética, 38, 49, 54, 70, 73, 75-76, 83
 razão hiato Δ aniônico para Δ HCO₃, 53
 Cetoacidose, 45, 48-49, 54
 Cetonas, 53
 Cetonúria, 75
 Cetoprofeno, 315q
Chlamydia, 185, 326
 Cicatriz renal, 320
 Cicatriz renal adquirida, 338
 Cicatrização renal, 338-339
 Ciclofosfamida de pulso, 278
 Ciclofosfamida intravenosa, 272
 Ciclofosfamida, 26q, 227, 237, 267, 270-271, 278-279, 307, 327
 Ciclosporina, 83, 92, 267
 Ciclosporina, 40, 110, 226, 237-238, 245, 278, 315q, 324
 Cidofovir, 130
 Cifoesciose, 58
 Cifose, 74
 Cilindros granulosos, 126
 Cimetidina, 1, 44, 125, 315q
 Cinacalcete, 67, 73, 159
 Cintigrafia/renografia com captopril, 362
 Cintigrafia/renografia renal, 362
 Ciprofloxacino, 125, 315q, 336
 Circulação esplâncnica, 100
 Circulação hiperdinâmica, 100
 Cirrose, 11, 23, 26. *Ver também* Cirrose hepática
 mudanças hemodinâmicas na, 99-100
 terapia com DAINE, 142, 144
 Cirrose alcoólica aguda, 105
 Cirrose hepática, 13, 33
 considerações gerais, 18
 princípios básicos do diagnóstico, 18
 tratamento, 18-20
 Cirrose hepática, 99
 Cirurgia com desvio da artéria renal, 365
 Cirurgia de desvio do intestino delgado, 82
 Cisplatina, 37, 83, 91q, 134-135
 Cistatina C, 94
 Cistinúria, 345
 Cistite aguda não-complicada
 achados clínicos, 330-331
 considerações gerais, 330
 diagnóstico diferencial, 331
 princípios básicos do diagnóstico, 330
 tratamento, 331-332
 Cistite. *Ver* Cistite não-complicada aguda
 Cistos renais, 34, 412, 415
 simples, 421
 Cistoscopia, 147, 467
 Cistouretrografia de evacuação, 152
 Citocinas pró-inflamatórias, 185
 Citocinas, 101
 Citopenia, 412
 Citrato, 345

- anticoagulação, 460
- depuração, 82
- Clindamicina penicilina, 263
- Clofibrato, 26q, 315q
- Clonidina, 387
- Clorambucil, 237
- Cloreto de amônio, 44
- Cloreto de magnésio que contém Slow-Mag, 84
- Cloreto de potássio (KCl), 38
- Cloreto de sevelâmer, 177
- Cloreto de sódio
 - excreção, como tratamento da insuficiência cardíaca, 13
 - retenção renal e ingestão, 17, 20
- Cloreto seroso, medida do, 47
- Cloridorreia congênita, 44
- Clorotiazida, 17
- Clorpromazina, 295
- Clorpropamida, 26q, 315q
- Clortalidona, 315q
- Cloxacilina, 315q
- Clozapina, 315q
- Coarctações aórticas
 - achados clínicos, 372
 - considerações gerais, 372
 - diagnóstico diferencial, 372
 - princípios básicos do diagnóstico, 372
 - prognóstico, 373
 - tratamento, 372
- Cocaína, 110-111
- Coccidioidomicose, 62
- Coinfecção pelo vírus da hepatite C (HCV), 131
- Colangite, 412
- Colangite bacteriana, 413
- Colecalciferol, 61
- Colestase, 101-102
- Coleta de urina em 24 h, 3q
 - análise de pedra, 346-347
 - avaliação da excreção de magnésio urinário, 81
 - determinação, 2
 - excreção de potássio, 36
 - medida da excreção urinária de sódio, 396
 - medida da proteinúria, 204
 - nefropatia induzida por lítio, 324
 - no diagnóstico da ingestão excessiva da ingestão de cloreto de sódio, 17
 - para FSGS, 224-225
 - proteinúria, 6
- Colistina, 315q
- Colocações de cateter, 334
- Coloração de Hansel, 313
- Coloração de imunofluorescência, 225
- Coloração de Wright, 316
- Coloração do ácido-Schiff periódica, 309
- Coloração tricrômica, 309
- Coma, 62, 76, 80, 151
- Combinação de ventilação-perfusão (V/Q), prejudicada, 54, 57-59
- Complexo da esclerose tuberosa
 - achados clínicos, 414-416
 - aspectos de, 414q
 - considerações gerais, 413-414
 - diagnóstico diferencial, 413
 - manifestações renais de, 415q
 - princípios básicos do diagnóstico, 413
 - tratamento, 416
- Compostos carbonila, 185
- Compostos de efedra, 111
- Concentração de bicarbonato, plasma, no indivíduo normal, 46
- Concentração de CO₂ alveolar, 54
- Concentração de PCO₂, na alcalose respiratória, 55
- Concentração de sódio, serosa, 31
 - diabetes insípido, 29
 - hipovolemia, 23
- Concentração de sódio, serosa, significado, 9
- Concentração sanguínea de HCO₃, antes da acidose metabólica, 52
- Concentrações de fósforo (Pi), inorgânica sérica, 69
 - alimentar, 73
 - defeitos esqueléticos com depleção de Pi, 77
 - efeitos do etanol sobre, 75
 - equilíbrio de, 70
 - impacto do agudo, 72
 - mudança transcelular de, 70
 - na hidrofosfatemia, 74
 - terapia, 76, 78
- Condutividade hidráulica, 11
- Congestão pulmonar, 12
- Conjuntivite, 267
- Contração mesangial, 100
- Contração muscular, 80
- Contraindicações relacionados com o paciente, para a biopsia renal, 5
- Controle da pressão sanguínea, na DRC, 152
- Controle glicêmico, na DRC, 208
- Convulsões, 115, 392
- Corante de fucsina ácida orange G (AFOG), 255
- Corante de radiocontraste, 104
- Córnea (ceratopatia em faixa), 72
- Cortical scarring, 431
- Corticosteroides, 117, 219, 226, 235-236, 245, 254, 271, 278, 307, 311
- Corynebacterium urealyticum, 329
- Cotrimoxazol, 315q
- Craniotabe, 74
- Creatinina serosa, 67. *Ver* Nível de creatinina
- Creatinoquinase (CC), 109
 - isoforma da creatinoquinase ligada ao miocárdio (CKMB), 111
 - tipo muscular (CKMM), 110
- Crioablação, 418
- Criocoagulação, 418
- Crioglobulinas, 260
- Crioglobulinas, 260, 302-303, 304q, 305, 307
- Crioglobulinemia, 247, 302-303
 - diferenças de gênero, 304
 - relacionada com o vírus da Hepatite C, 303-305
- Crioglobulinemia associada à hepatite C, 253-254
- Crioglobulinemia relacionada com o vírus da hepatite C, 303-305
- Crioglobulinemia sintomática evidente, 303
- Crise renal escleroderma, 290
 - achados clínicos, 293
 - considerações gerais, 292-293
 - princípios básicos do diagnóstico, 292
 - tratamento, 293
- Cristalização de urina, 122
- Cristalúria, 131
- Cuprophane, 182
- Dantroleno, 110
- Darbepoetin-alfa (AraNESP), 158
- Defeito de concentração de urina, 406

- Defeitos oculares, 423
- Defeitos tubulares renais, 75
- Défice de Cl^- , tratamento para, 44
- Deficiência de 1,25-diidroxitamina D, 66
- Deficiência de 11 β -hidroxilase
 - achados clínicos, 368
 - considerações gerais, 368
 - princípios básicos do diagnóstico, 368
 - tratamento, 369
- Deficiência de água, estimativa da, 31
- Deficiência de carnitina palmitiltransferase, 109
- Deficiência de carnitina, 191
- Deficiência de cofator, 159
- Deficiência de ferro e eritropoietina, 159
- Deficiência de glicocorticoide, 26
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, 122
- Deficiência de mineralocorticoide, 25
- Deficiência de potássio, 109
- Deficiência de prostaciclina PGI₂, 288
- Deficiência de vitamina B₁₂, 65
- Deficiência do fator H, 288
- Delírio, 57, 80
- Delta HCO_3^- , 53
- Demência, 67
- Depleção de fosfato, 83
- Depleção de magnésio normomagnesêmica, 81
- Depleção de volume intravascular, 1
- Deposição de cadeia pesada (DDCP), 284
- Deposição de Clq , 231
- Depósitos amiloides viscerais (DAV), 283
- Depósitos renais de anti-imunoglobulina (Ig) G, 260
- Depressão, 67
- Depressão respiratória, 86
- Depuração de creatinina, 99, 452
- Derivação de cloreto, 51
- Derivados de anfetamina, 110-111
- Derivados do ácido fíbrico, 110
- Descompressão de cisto, 410
- Desgaste de bicarbonato urinário, 50, 130
- Desgaste de magnésio renal, 81-82
- Desgaste de potássio ou magnésio renal, 126
- Desgaste muscular, 53
- Desoxicorticosterona (DOC), 37
- 11-desoxicortisol, 368
- Despolarização de miócito, 35
- Desvio de "Stent" Portosistêmico Intra-hepático Transjugular (TIPS), 18, 105, 108
- Desvio portosistêmico, 20, 413
- Desvios arteriovenosos esplâncnicos, 18
- Determinações de renina na veia renal diferencial, 364
- Dextrose (D₅W), 27
- Diabetes, 72
 - e hipertensão, 356
- Diabetes insípida nefrogênica, 29-31, 30q, 34, 43, 126, 129-130, 321q
- Diabetes insípido, 28-30
- Diabetes insípido gestacional, 30
- Diabetes insípido neurogênica, 30q
- Diabetes melito, 11, 83, 182
- Díálise, 31, 41, 121, 126, 130, 151, 429
- Díálise de albumina extracorpórea, 105
- Díálise de eficiência baixa sustentada (DEBS), 97
- Díálise peritoneal (DP), 97, 182
 - achados clínicos, 444-446
 - complicações, 446-449
 - considerações gerais, 444
 - prognóstico, 452
 - tratamento, 449-452
- Díálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), 175
- Díálise peritoneal crônica (DPC), 513
- Diarreia, 25, 35, 49, 82
- Diazepam, 315q
- Diclofenaco, 315q
- Didronel (dissódio etidronato), 70
- Dieta americana, 79
- Dietas ocidentais, 8
- Difenidramina, 132
- Diiflunisal, 315q
- 2,3-difosfoglicerato, 76
- Digoxina, 34-35
- 1,25-diidroxicolecalciferol, 75, 181, 184
- 1,25-diidroxitamina D₃, 76, 326
 - síntese, 119
- Diltiazem, 358
- Dinâmica da bexiga, anormal, 339
- Dinitrato de isorbida, 389
- Disartria, 76, 151
- Discalemia, 32
- Discrasia das células plasmáticas, 281
- Discrasia de célula B, 282
- Disfunção circulatória pós-paracentese, 107
- Disfunção de plaqueta, tratamento da, 153
- Disfunção de túbulo distal, 37
- Disfunção hepática, 100
- Disfunção hepática, 100-101
- Disfunção tubular, na SCD
 - achados clínicos, 433
 - considerações gerais, 432
 - patogênese, 432
 - princípios básicos do diagnóstico, 432
 - tratamento, 433
- Dislipemia, 208
- Dispepsia GI, 143
- Displasia, 340
- Displasia fibromuscular, 361
- Dispneia, 55
- Dispneia noturna paroxística, 12
- Dispositivo de assistência de túbulo renal (DAR), 462
- Dispositivos de marca-passo cardíaco, 34
- Distensão nas costas, 111
- Distribuição de líquidos corporais, 8q
- Distrofia torácica asfixiante, 413
- Distúrbio autossômico recessivo genético. *Ver* Deficiência de 11 β -hidroxilase
- Distúrbio no equilíbrio de potássio. *Ver também* Hiperpotassemia; Hipopotassemia
 - achados clínicos, 33-35
 - considerações gerais, 32
 - depleção impacta, 44-45
 - efeitos na condução cardíaca, 35
 - impacto das mudanças de K agudas, 35
 - manifestações clínicas de um plasma anormal [K], 34
 - patogênese, 32-33
 - traço eletrocardiográficos com hipopotassemia e hiperpotassemia, 34f
- Distúrbios acidobásicos
 - e mecanismo normal, 46
 - grau de elevação do plasma [HCO_3^-], 42-43
 - PaCO_2 nos, 42
 - tratamento, 54

- Distúrbios de ácido de base respiratório, 54
- Distúrbios de desgaste de sal, do rim, 8, 8q
manifestações clínicas, 9
- Distúrbios edematosos
considerações gerais, 11
processos compensatórios, 7
- Distúrbios eletrolíticos, associados a depleção de magnésio sintomática, 80
- Distúrbios endócrinos, de uremia, 184
- Distúrbios renais, nas discrasias das células plasmáticas, 282q
- Distúrbios rítmicos, na DRC, 151
- Distúrbios vasculares do colágeno, 291-292
- Disúria, 6
- Diurese aquosa vigorosa, 27
- Diurese da água, 7
- Diurese em excesso, 104
- Diurese osmótica, 114
- Diurese pós-obstrutiva, 148
- Diurético poupador-K, 19
- Diuréticos, 12-13, 33, 35, 93, 114, 325, 356, 388, 390, 413. *Ver também*
Diuréticos de alça; Diuréticos de tiazida
biodisponibilidade de, 14
classificação fisiológica de, 14q
como uma causa de perda de magnésio renal, 82
complicações de, 15q
e pacientes cirróticos com ascite refratária, 101
e síndrome hepatorenal, 106-108
hipermagnesemia, 87
para cirrose hepática, 20
para insuficiência cardíaca, 13
para síndrome nefrótica, 21
terapia de combinação, 17, 17q
- Diuréticos de alça, 13, 33, 35, 96
ação dos, 15
biodisponibilidade de, 14
complicações associadas a grandes doses, 18
doses máximas de, 14q
e alcalose metabólica, 43
e doença renal crônica, 17
e hipopotassemia, 35
efeitos de, 37
processo de reabsorção de lítio, 137
hipermagnesemia, 87
infusão contínua de, 18q
iniciação da diurese, 27
nefropatia do rim do mieloma, 287
para a síndrome nefrótica, 21
TLS, 121
tratamento do edema., 13
- Diuréticos de tiazida, 17, 31, 33, 35, 37, 41, 125, 153, 356, 367, 370
como efeito dos distúrbios genéticos recessivos autossômicos, 37
como uma causa do desgaste de magnésio renal,
e reabsorção de cálcio renal, 63
efeitos sobre a ECF, 136
- Diuréticos para túbulo contorcido distal (TCD), 13
ação de, 15
reabsorção de magnésio em, 80
vida de, 17
- Diuréticos que agem no duto coletor, 13
- Diverticulite, 332
- Doença anti-MBG, 256
- Doença ateroembólica, 93
- Doença cardíaca congênita cianótica, 223
- Doença cardíaca coronariana, 35
- Doença cardíaca isquêmica, (DCI), 160
na DRC, 163
prevenção e tratamento, 166-167
- Doença cardíaca valvar, 160, 162
- Doença cística medular
achados clínicos, 419
considerações gerais, 418-419
princípios básicos do diagnóstico, 418
tratamento, 419
- Doença da artéria coronária (DAC), 356-357, 360
- Doença da artéria coronária e hipertensão, 356-357
- Doença da célula falciforme, 159
- Doença de Addison, 8
- Doença de Caroli, 412
- Doença de Castleman, 284
- Doença de Dent, 345
- Doença de deposição de imunoglobulina monoclonal (DDMI)
achados clínicos, 285-286
considerações gerais, 284
diagnóstico diferencial, 286
nefropatia do rim do mieloma, 286
patogênese, 284-285
princípios básicos do diagnóstico, 284
prognóstico, 286
tratamento, 286
- Doença de depósito de LC (LCDD), 284-285
- Doença de Fabry
achados clínicos, 427-428
considerações gerais, 426-427
diagnóstico diferencial, 428
patogênese, 427
princípios básicos do diagnóstico, 426
tratamento, 428-429
- Doença de Hodgkin, 62
- Doença de Kawasaki, 265-267
- Doença de lesão mínima (DLM), 232
achados clínicos, 218-219
causas secundárias selecionadas de, 219q
complicações, 219
considerações gerais, 217
crianças com, 219
diagnóstico diferencial, 219
patogênese, 217
princípios básicos do diagnóstico, 217
prognóstico, 220-221
sinais e sintomas, 218
tratamento de, 219-220
- Doença de Parkinson, 67
- Doença de posição de cadeia leve, 232
- Doença de Von Hippel-Lindau
achados clínicos, 417-418
classificação, 417q
considerações gerais, 416-417
diagnóstico diferencial, 418
princípios básicos do diagnóstico, 416
tratamento, 418
- Doença do fígado policístico (DFC), 406-407, 411
- Doença do rim policístico (DRP), 152, 408
- Doença esponjosa medular
achados clínicos, 419-420
considerações gerais, 419
diagnóstico diferencial, 420
princípios básicos do diagnóstico, 419
tratamento, 420

- Doença fibromuscular, 362
- Doença fibromuscular (DFM), 360
- Doença hepática, 82
- Doença óssea, 53
- Doença óssea renal com remodelamento baixo, 172-173
- Doença policística dos rins autossômica dominante
 - achados clínicos, 406-408
 - aspectos peculiares de, 409q
 - considerações gerais, 405
 - diagnóstico diferencial, 408
 - princípios básicos do diagnóstico, 405
 - tratamento, 408-411
- Doença policística dos rins autossômica recessiva
 - achados clínicos, 412-413
 - considerações gerais, 411-412
 - diagnóstico diferencial, 413
 - princípios básicos do diagnóstico, 411
 - tratamento, 413
- Doença pós-renal, 1
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 58
- Doença renal ateroembólica, 252, 313
- Doença renal cística adquirida
 - achados clínicos, 420
 - considerações gerais, 420
 - diagnóstico diferencial, 420
 - princípios básicos do diagnóstico, 420
 - tratamento, 420
- Doença renal crônica (DRC), 2, 17, 69, 72, 74, 113, 138, 297, 325.
 - Ver também* Manifestações cardiovasculares, na doença renal crônica (DRC); Aspectos nutricionais, na doença renal crônica (DRC)
 - achados clínicos, 150-152, 203-204
 - Afro-americanos, 376-377
 - classificação e recomendações de manejo, 150q
 - complicações, 204
 - considerações gerais, 201
 - definição, 149
 - e hipertensão, 357-358
 - e proteinúria, 202
 - efeitos dos níveis de angiotensina II, 202
 - fatores hemodinâmicos glomerulares, 201
 - manifestações cardiovasculares, 151
 - manifestações cutâneas, 150-151
 - manifestações endócrinas e metabólicas, 152
 - manifestações gastrintestinais, 151
 - manifestações hematológicas, 151
 - manifestações neurológicas, 151
 - manifestações ósseas, 151
 - orientações de *screening* anual para, 203q
 - patogênese, 149-150, 201-202
 - prevenção, 150, 202-203
 - princípios básicos do diagnóstico, 201
 - prognóstico, 154, 209
 - screening* de indivíduos, 150
 - tratamento, 152-154, 204-208
- Doença renal de estágio terminal (DRET), 149, 160, 201, 233, 271, 284, 286, 296, 297, 360, 412, 423, 463
 - calcificação de tecido mole e vascular na, 174
 - calcificação, 163
 - causa de, 248
 - risco estimado na nefropatia de refluxo, 343-344
- Doença renal de estágio terminal (DRET), 73, 271
- Doença renal induzida por lítio
 - achados clínicos, 323-324
 - considerações gerais, 323
 - qualificação do diagnóstico, 323
 - tratamento, 324
- Doença renal neoplásica, 322
- Doença renal orgânica, 103-104
- Doença tubulointersticial aguda (DTIA), 124
- Doença vascular periférica (DVP), 160
 - investigação da, 165
 - na DRC, 163
 - prevenção e tratamento, 168
- Doença vascular, 1, 2q, 233
 - na DRC, 162-163
- Doenças cardíacas valvares, 407
- Doenças císticas, do rim, 405-421
- Doenças diarreicas, 82
- Doenças fúngicas, 62
- Doenças glomerulares, 1-2q2q, 313. *Ver também* Nefropatia por imunoglobulina A (IgAN)
 - induzidas por droga, 125
 - no idoso, 508-509
- Doenças granulomatosas, 62-63, 64
- Doenças hepáticas, complicadas pelas doenças renais, 103q
- Doenças parenquimais renais, 104
- Doenças renais, 256, 261, 288-289, 305, 327
 - achados laboratoriais, 3-4
 - biopsia renal percutânea, 5
 - causas da agudeza, 2q
 - complicações
 - hematúria, 5-6
 - proteinúria, 6
 - considerações gerais, 1
 - estudos de imagem, 4-5
 - patogênese, 3-4
 - sinais e sintomas na apresentação, 2-3, 2q
- Doenças renais associadas ao vírus da hepatite B
 - achados clínicos, 309-311
 - considerações gerais, 308
 - patogênese, 308-309
 - patologia, 310f
 - princípios básicos do diagnóstico, 308
 - tratamento, 311-312
- Doenças renais associadas ao vírus da hepatite C
 - achados clínicos, 303-307
 - considerações gerais, 302
 - patogênese, 303
 - princípios básicos do diagnóstico, 302
 - tratamento, 307-308
- Doenças renovasculares, nos idosos, 509-510
- Doenças sistêmicas, nos idosos, 510
- Doenças tubulointestinais, 1, 2q. *Ver* Nefrite intersticial aguda (NIA)
 - achados clínicos, 315-317
 - considerações gerais, 313
 - diagnóstico diferencial, 317
 - patogênese, 314-315
 - tratamento, 317
- Dolicoectasia arterial intracraniana, 407
- Dopamina, 104, 114
- Doxazocin, 371
- Doxercalciferol, 178
- D-penicilamina, 229, 232, 315q, 349
- DRC não diabética, 206-207
- Drenagem percutânea, 335
- Drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs), 13, 21, 26q, 31, 40, 91, 104, 124-125, 137, 229, 235, 287, 293, 325

- na cirrose, 102
 - classes de, 139q
 - achados clínicos, 143-144
 - complicações, 144
 - diagnóstico diferencial, 144
 - eficácia e toxicidade, 139
 - epidemiologia, 138
 - insuficiência renal aguda associada ao fármaco anti-inflamatório, 138-139
 - complicações gastrintestinais, (GI), 138
 - ATIN-induzida, 314-316
 - patogênese, 139-143
 - prognóstico, 144
 - síndromes renais associadas a, 139q
 - fatores de risco, 140-143, 142q2q
 - tratamento para toxicidade, 144
- Eclâmpsia, 383, 503-506
- Ecocardiograma, 13
- Ecogenicidade e doença renal, 4
- Ectasia dutal com coleta papilar, 412
- Ectopia, 35
- Eculizumab, 240
- Edema, 367
 - a partir de síndrome nefrótica, 13
 - na síndrome nefrótica, 215
 - na síndrome nefrótica, 211, 213
 - NM, 231
 - no dano renal induzido por diurético, 106-107
 - SHU, 288
 - tratamento com diuréticos de alça para, 14
- Edema cerebral, 22, 27-28, 54
- Edema cíclico idiopático, 11
- Edema depressível, 12
- Edema evidente, 12
- Edema generalizado, 11
- Edema intersticial, 3
- Edema nefrótico, 20
- Edema periférico, 20, 203
- Edema podal, 12
- Edema pulmonar, 21, 261
- Efeito do avental branco, 395
- Efeitos do golpe de ariete, 339
- Efeitos vasoconstritores, da norepinefrina, 101
- Eicosanoides, 140
- Elementos de traço
 - definido, 193
 - requerimentos na DRC, 193-195
- Eletrocardiograma (ECG), 34, 118-119
- Eletroforese da proteína da urina (EFPU), 212
- Eletroforese de proteína serosa (EFPS), 212
- Elevação da pressão sanguínea, na crise renal de esclerodermia, 293
- Embolia pulmonar, 212
- Embotamento, 76
- Emergências e urgências de hipertensão
 - achados clínicos, 401
 - complicações, 403
 - condições relacionadas com a gravidez, 403q
 - considerações gerais, 401
 - diagnóstico diferencial, 401
 - emergências cardiovasculares, 402q2q
 - emergências neurológicas, 402q2q
 - emergências renais, 402q2q
 - estados de excesso de catecolamina, 402q2q-403q
 - patogênese, 401
 - princípios básicos do diagnóstico, 401
 - prognóstico, 403
 - sinais/sintomas e outros achados, 402q2q-403q
 - tratamento, 403
- Encefalopatia metabólica, 76
- Endocardite da valva nativa, 263
- Endocardite estafilocócica, 263
- Endocardite infecciosa (EI), 262
- Endocrinopatia, 284
- Endotelina-1, 100
- Endotoxinas, 101
- Ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA), 256, 270
- Ensaio ELISA anti-MBG, 258
- Ensaio PTH, imunométrico, 176
- Enterite por *Campylobacter*, 246
- Enterobacter* spp, 329
- Enterococcus fecalis*, 263
- Enterococcus* spp, 329, 332
- Entorpecimento, 76
- Env*, 298
- Envenenamento com monóxido de carbono, 109
- Envenenamento, tratamento do
 - carvão ativado de dose múltipla, 540
 - diurese forçada & alcalinização urinária, 540-542
 - exemplos de casos
 - envenenamento por etileno glicol, 545
 - envenenamento por salicilato, 546
 - intoxicação por albumina, 545-546
 - intoxicação por metanol, 543-545
 - imunofarmacologia, 543
 - técnicas de diálise, 542-543
- Enzimas P-450, 66
- Eosinofilia sanguínea periférica, 116
- Eosinófilos, 93
- Eosinofilúria, 316
- Epidemiologia reversa, dos fatores de risco cardiovasculares, 186
- Epinefrina, 32
- Eplerenona, 19
- Epoetina-alfa, 158
- Equilíbrio de pH
 - nos transtornos de ácido de base, 54
 - na acidose respiratória, 57
 - na alcalose respiratória, 54-55
- Eritema da mucosa orofaríngea, 267
- Eritromicina, 110, 315q
- Eritropoietina (rHuEPO), clonada, 156
- Escherichia coli* 0157:H7, 288-289
- Escherichia coli*, 226, 320, 322, 332, 335, 338, 406
 - ITUs com, 329
- Escleroderma, 292
- Esclerose peritonal encapsulada (EPE), 448
- Espaço de Bowman, 256
- Espécies *Serratia*, 264
- Espiro lactona, 13, 18-19, 45, 368, 399
- Esplenectomia, 292, 413
- Esquizofrenia, 24
- Estado de hipercoagulação, na síndrome nefrótica, 219
- Estase urinária, 146
- Estatinas, 110, 198, 234-235
- Estenose, 361
- Estenose da artéria renal aterosclerótica, 362, 365

- Estenose da artéria renal, 133
 diagnóstico da, 5
 Esteroides sexuais, 79
 Estradiol, 56
 Estratégias anticoagulação, 460-461
 Estreptococos de tipos M, 47, 49, 55 e 57, 259
 Estreptoquinase, 315q
 Estresse oxidativo, 181
 Estresse psicogênico, 24
 Etambutol, 315q
 Etanercepte, 274
 Etanol, 75
 Etilenoglicol (anticongelante), 49
 Etilenoglicol, 93, 327
 Euvolemia, 23
 Exame com fita reagente, 3-4, 3q, 93, 313
 para hematúria, 5-6
 na síndrome nefrótica, 212
 Exame de radioisótopo com ^{99m}Tc ácido dimercaptosuccínico (DMSA), 5
 Exame de tomografia computadorizada com intensificação com contraste, 4q
 Exame de tomografia computadorizada espiral (helicoidal), 363
 Exame de tomografia computadorizada sem contraste, 4q
 Exame renal nuclear, 164-165
 Exantema eritematoso polimorfo, 267
 Excesso de água no corpo, 27
 Excesso de mineralocorticoide aparente (EMA)
 achados clínicos, 369
 considerações gerais, 369
 princípios básicos do diagnóstico, 369
 prognóstico, 369-370
 sinais e sintomas, 369
 tratamento, 369
 Excreção de ácido, 46
 Excreção de água renal, 7
 Excreção de magnésio renal, na insuficiência renal, 176
 Excreção de platina, 134
 Excreção de potássio nas fezes, 41
 Excreção de proteína, 6
 Excreção fracionada de HCO_3 (EFHCO_3), 51
 Excreção fracionada de magnésio (EF_{Mg}), 81
 Excreção fracionária renal de Na^+ (FENa^+), 90
 Excreção renal e hiperfosfatemia, 69-70
 Exotoxina B catiônica estreptocócica, 260
 Expansão de volume de líquido extracelular (LEC), como tratamento para NIC, 115
- Fabrazima, 429
 Fagocitose, 339
 Fator de clivagem de Von Willebrand (FvW), 289, 291
 Fator de crescimento derivado da plaqueta (FCDP), 259
 Fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), 217, 390
 Fator de crescimento fibroblástico (FCF)23, 70
 Fator de crescimento placentário (FCPl), 390
 Fator de crescimento semelhante a insulina a (IGF-1), 98
 Fator de crescimento transformante (TGF)- β , 202
 Fator de crescimento tumoral (TGF)- α , 72
 Fator de necrose tumoral (TNF), 62, 159
 Fator de necrose tumoral (TNF)- α , 182, 223, 235, 259
 Fator nefrítico C3, 249, 250q, 251
 Fator reumatoide (FR) IgG e IgM, 302
 Fatores reumatoides monoclonais (FRm), 302
- FCF23, 76
 Febre, 28, 56, 59, 65, 93-95, 104, 111, 116, 124-125, 131-132, 136, 138, 215, 226, 239, 252, 261, 264, 289, 291, 304, 316-317, 320, 326, 330, 332, 334-335, 349, 406-407, 410, 412, 415, 420, 431, 473, 475, 478, 512
 Fedor urêmico, 151
 Fenazopiridina, 5
 Fenclofenac, 315q
 Fenilbutazona, 138, 315q
 Fenilpropalona, 315q
 Fenindiona, 315q
 Fenitoína, 21, 315q
 Fenobarbital, 315q
 Fenofibrato, 315q
 Fenoldopam, 114
 Fenômeno de Raynaud, 304
 Fenômenos tromboembólicos, 218
 Fenoprofeno, 315q
 Fenotiazina, 5, 315q
 Fenótipo de Potter, 412
 Fenoxibenzamina, 371
 Feocromocitomas, 371, 384
 achados clínicos, 371
 complicações, 371
 considerações gerais, 370-371
 diagnóstico diferencial, 371
 princípios básicos do diagnóstico, 370
 prognóstico, 371-372
 tratamento, 371
 Fibrila amiloide, 281
 Fibrilogenese, 307
 Fibrina, 289
 Fibrinolíticos, 290
 Fibromialgia, 111
 Fibrose, 125
 Fibrose do miocárdio, 162
 Fibrose hepática, 11
 Fibrose intersticial, 56, 254, 338
 Fibrose muscular, 112
 Fibrose pulmonar, 58
 Fibrose renal, 202
 Fibrose retroperitoneal, 93, 148
 Fibrose tubulointersticial, 233
 Fígado, doenças sistêmicas afetando, 104
 Fisiologia de potássio
 absorção no intestino delgado, 32
 carga no duto de coleta cortical (DCC), 32-33, 33f
 equilíbrio transcelular, 32
 impacto das anormalidades de ácido de base, 32
 ingestões individuais, 32
 mecanismos homeostáticos, 32
 mudanças, 121
 papel nas funções celulares, 32
 Fístulas arteriovenosas (AV), 162
 Flebotomia, 39
 Fludrocortisona, 10
 Flufenazina, 26q
 Fluoroquinolonas, 333, 410
 Fluoxetina, 26q
 Flurbiprofeno, 139q
 Fluxo sanguíneo arterial, efetivo, 90
 Fomepizol, 93
 Forma ligada ao X da doença (XLAS), 422-424
 Formação de ácido titulável (AT), 46

- Formação de ascite, teoria do superfluxo de, 18
 Fórmula de Cockcroft-Gault, 1-2, 3q
 Fórmula do estudo da Modificação da Alimentação na Doença Renal (MADR), 1-2
 Foscarnete, 37, 92, 129-130, 315q
 Fosfato de cálcio, 131
 Fosfato monoidrogenado de cálcio (bruchita), 351
 Fosfatoninas, 76
 Fosfatos orais e hiperfosfatemia, 69
 Fosfatúria, 50, 75
 Fotocoagulação, 418
 Fragmentos amorfos, 116
 Fraqueza muscular, 34
 Fungúria, 334
 Furosemida, 13-14, 18-19, 21, 65q, 94, 96, 125, 135, 220, 315q
 combinação com albumina, 21
 Furosemida, 95
- Gadodiamida, 67
 Gadolínio, 5
 Gadolínio MRA, 363
 Gadoversetamida, 67
 Gamopatia monoclonal de significado incerto (GMSI), 281-282
 Gamopatia monoclonal idiopática, 303
 Gangrena gasosa, 110
Gardnerella vaginalis, 329
 Gastrocistoplastia, 44
 Gene CYP11B1, 368
 Gene CYP17, 368
 Gene da 1-hidroxilase, 66
 Gene Klotho, 72
 Gene *Nef*, 299
 Gene PHEX, 76
 Gene *PKD*, 405
 Gene *VHL*, 417
 Genes *COL4A3* e *COL4A4*, 425
 Genes *COL4A3*, *COL4A4* e *COL4A5*, 422
 Genes *TSC*, 413-414
 Gentamicina, 126, 315q
 Ginecomastia, 19
 Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), 260
 Glicina, 23
 Glicocorticoides, 37, 65q, 327
 Gliconato de cálcio, 41
 β 2-glicoproteína I, 294
 Glicoproteínas codificadas (E1 e E2), 302
 Glicosaminoglicanos, 345
 Glicose, 23
 Glicosídeos digitais, 13
 Glicosúria, 50, 112
 Glicosúria, 130
 Glitazonas, 198
 Globulina- γ intravenosa (IVIg), 220
 Glomeruloesclerose, 149, 212, 233
 Glomeruloesclerose focal (GEF), 300
 Glomeruloesclerose, nodular, 286
 Glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), 217, 232, 252, 342
 achados clínicos, 224-225
 achados patológicos, 222-223
 apresentação clínica, 222
 causas secundárias, 224q
 colapso, 225
 com infecção pelo HIV, 225
 complicações, 226
 diagnóstico diferencial, 225-226
 epidemiologia, 222
 mutações genéticas associadas a, 224q
 patogênese
 primária, 223
 secundária, 223
 princípios básicos do diagnóstico, 222
 prognóstico, 227
 químicas do sangue, 225
 tratamento, 226-227
 Glomerulonefrite, 6, 93-94, 104, 124, 214, 242, 276
 Glomerulonefrite aguda, 94
 Glomerulonefrite associada à endocardite
 achados clínicos, 262
 considerações gerais, 262
 depósito de imunoglobulina na, 262
 patogênese, 262
 princípios básicos do diagnóstico, 262
 prognóstico, 263
 tratamento, 263
 Glomerulonefrite crescêntica pauci-imune, 215, 268
 Glomerulonefrite crioglobulinêmica, 305
 Glomerulonefrite em crescente, 233, 263
 Glomerulonefrite epimembranosa, 229
 Glomerulonefrite estreptocócica, 245
 Glomerulonefrite exsudativa-proliferativa, 307
 Glomerulonefrite fibrilar, 307
 Glomerulonefrite imunológica, 93
 Glomerulonefrite induzida por droga, 125
 Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), 21, 306f
 achados clínicos, 250-252
 associada a infecção pelo HIV, 302
 complicações, 252
 considerações gerais, 249
 diagnóstico diferencial, 252
 em pacientes adultos, 251, 253-254
 em pacientes pediátricos, 252-253
 etiologia, 250q
 patogênese, 249-250
 patologia na, 251-252
 prevenção, 250
 princípios básicos do diagnóstico, 249
 prognóstico, 254
 recorrência pós-transplante, 254
 sinais e sintomas, 250-251
 tipo I e II, 232
 tratamento, 252-254
 Glomerulonefrite membranoproliferativa, 286, 307
 Glomerulonefrite necrosante focal, 257
 Glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (GNDA). *Ver*
 Glomerulonefrite pós-estreptocócica, aguda (GNDA)
 Glomerulonefrite pós-estreptocócica, aguda (GNPSA)
 achados clínicos, 260
 complicações, 261
 considerações gerais, 259-260
 diagnóstico diferencial, 261
 manifestações clínicas em crianças, 260
 princípios básicos do diagnóstico, 259
 prognóstico, 261
 tratamento, 261
 Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), 93, 214, 307, 313
 terapia com esteroide, 245
 Glomerulopatia, 202

- Glomerulopatia
 - achados clínicos, 434
 - considerações gerais, 433
 - diagnóstico diferencial, 434
 - patogênese, 433-434
 - prevenção, 434
 - princípios básicos do diagnóstico, 433
 - tratamento, 434-435
- Glomerulopatia imunotactóide, 307
- Glomerulopatia relacionada com a obesidade, 225
- Glomérulos com esclerose segmentar focal, 233
- Glucagon, 79
- Glycyrrhiza glabra*, 369
- GNMP crioglobulinêmica, 252
- GNMP relacionada com crioglobulinas, 215
- Gradiente de potássio transtubular (TTKG), 36, 143
- Granulomas não caseosos, 326
- Granulomatose de Wegener, 93, 214-216, 266-268, 270
- Gravidez
 - após o transplante renal, 498-499
 - diálise e, 496-498
 - eclâmpsia, 503-506
 - efeitos da doença renal, 493
 - desfechos fetais, 494
 - infertilidade, 493-494
 - efeitos sobre a doença renal, 494-495
 - fígado gorduroso agudo da, 502
 - insuficiência renal aguda na, 498-502
 - manejo da doença renal crônica durante, 496-497
 - microangiopatias trombóticas, 500-501
 - mudanças anatômicas em, 492
 - mudanças fisiológicas em, 492
 - mudanças hemodinâmicas em, 493
 - mudanças no metabolismo da água, 492-493
 - necrose cortical, 502-503
 - nefropatia diabética e, 495
 - pré-eclâmpsia, 503-506
 - síndrome antifosfolípideo (APS) e, 495-496
- Griseofulvina, 315q
- Haloperidol, 26q
- Hamartomas da retina, 414
- HBV DNA, 308
- HCO₃ – impedimento, 42, 46
 - para a acidose respiratória aguda, 58
 - para a acidose respiratória crônica, 58
 - devido à excreção de bicarbonato, 50
 - em resposta a alcalose respiratória, 55
- Hemangioblastomas da retina, 418
- Hematúria, 1, 3, 104, 112, 218, 222, 231, 245, 259-260, 276, 313, 346, 406
 - em indivíduos idosos, 6
 - história familiar, 6
 - em mulheres, 5
 - ampla, 5
 - microscópica, 5
- Hematúria familiar, 422
- Hematúria glomerular, 251
- Hematúria microscópica, 5
- Hematúria microscópica, devido à IgAN, 245
- Hematúria na SCD
 - achados clínicos, 430-431
 - considerações gerais, 430
 - diagnóstico diferencial, 431
 - patogênese, 430
 - princípios básicos do diagnóstico, 430
 - tratamento, 431-432
- Hemi-hipertrofia congênita, 419
- Hemodiafiltração (HDF), 456
- Hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC), 97
- Hemodiálise, 44, 63, 97, 513
 - avaliação da adequação, 442
 - complicações, 442-443
 - considerações gerais, 437
 - e perdas aumentadas de nutrientes, 182
 - terapia alternativa, 442
 - tratamento
 - acesso, 440-42
 - aparelho, 437-440
 - indicações para iniciar a terapia de diálise crônica, 437
- Hemodiálise arteriovenosa contínua (HDAVC), 97
- Hemodiálise diálise, 96
- Hemodiálise venovenosa contínua (HDVVC), 97
- Hemodializador de polissulfona, 182
- Hemodinâmica renal, 77
- Hemofilia, 131
- Hemofiltração, 115, 457
- Hemofiltração venovenosa contínua (HVVC), 97
- Hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}), 203
- Hemoglobina, 111
- Hemoglobinopatias, 159
- Hemoglobinúria, 5
- Hemólise, 77
- Hemoptose, 255
- Hemorragia pulmonar, 257, 266
- Hemorragia pulmonar ameaçadora à vida, 255
- Hemorragias císticas, 406, 410
- Henle, alça de, 79, 82, 87, 114, 137, 140, 340
- Hepacivirus*, 302
- Heparina, 235
- Heparina de peso molecular baixo (HPMB), 167
- Hepatan, 125
- Hepatite alcoólica, 107
- Hepatite B e C, 229
- Hepatite C MPGN, 254
- Hepatite fulminante, 70
- Hepatoesplenomegalia, 304, 413
- Heroína, 223
- Hiato aniônico, 313
 - alto, 48-49
 - diagnóstico, 52-53
 - normal, 49-52
 - soro, 47-48
- Hiato osmolar, 52
- Hidralazina, 295, 389
- Hidroclorotiazida, 13, 17, 315q, 388
- Hidronefroze pré-natal, 337
- Hidronefroze, 93, 147
- β-hidroxibutirato, 48-49
- Hidroxicloroquina, 295
- 25-hidroxicolecalciferol, 184
- Hidróxido de alumínio, 122
- Hidroxietil starch, 131-132
- 11β-hidroxisteroide desidrogenase do tipo 2, 37
- 25-hidroxivitamina D (calcidiol), 61-63, 68, 75, 213
- Hiperaldosteronismo, 15, 31, 33, 37, 395-396
- Hiperaldosteronismo, 40
- Hiperaldosteronismo primário, 83

- Hiperaldosteronismo secundário, 37
- Hipercalcemia, 34, 43, 83, 111, 175, 287, 326, 327
- achados clínicos, 61-63
 - diagnóstico diferencial, 63
 - patogênese, 60-61
 - princípios básicos do diagnóstico, 60
 - prognóstico, 64
 - tratamento, 63-64
- Hipercalcemia da malignidade, 62
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), 63
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, 62
- Hipercalcúria, 51, 63, 327, 419
- Hipercalcúria crônica, 68
- Hipercalcúria idiopática (HI), 349-350
- Hipercapnia, 57, 59
- Hipercolesterolemia, 185, 212
- Hiperfiltração, 433-435
- Hiperfosfatemia, 67, 93, 96, 119, 122, 129, 152
- achados clínicos, 72
 - causas, 70q
 - desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia renal, 72
 - papel dos rins na, 69-70
 - patogênese, 69-71
 - princípios básicos do diagnóstico, 69
 - tratamento, 72-73
- Hiperglicemia, 449
- Hiper-homocisteinemia, 161, 200
- Hiperlipidemia, 150, 213, 231
- Hipermagneemia, 152
- achados clínicos, 85-87
 - ameaçadora à vida, 87
 - causas, 86q
 - considerações gerais, 85
 - prevenção, 87
 - princípios básicos do diagnóstico, 85
 - sinais e sintomas, 86q
 - tratamento, 85-87, 86q
- Hipermineralcorticoidismo, 37
- Hipernatremia
- abordagem à, 29f
 - considerações gerais, 28
 - diagnóstico diferencial
 - com um volume extracelular aumentado, 30-31
 - com volume extracelular baixo, 28
 - com um volume extracelular normal., 28
 - princípios básicos do diagnóstico, 28
 - sinais e sintomas, 28
 - tratamento, 28
- Hipernatremia aguda sintomática, 31
- Hipernatremia crônica sintomática, 27
- Hipernatremia euvolêmica, 31
- Hipernatremia hipervolêmica, 31
- Hipernatremia hipovolêmica, 31
- Hiperosmolalidade intratubular, 114
- Hiperosmolalidade, 28
- Hiperoxalúria, 327
- Hiperoxalúria dietética, 351
- Hiperoxalúria entérica, 351
- Hiperoxalúria primária (HOP), 351
- Hiperparatireoidismo primário, 61-62, 350
- tratamento, 64
- Hiperparatireoidismo, 60, 159, 180
- Hiperplasia suprarrenal bilateral, 37
- Hiperpotassemia, 19, 39, 93, 94-95, 111, 118-119, 121, 133, 139, 144, 152, 261, 370, 400
- crônica, 40
 - devido à excreção renal de K reduzida, 40
 - diagnóstico e complicações, 39-40
 - princípios básicos do diagnóstico, 39
 - tratamento, 40-41
- Hiperpotassemia (tipo 4) RTA, 321q
- Hiperprolactinemia, 152
- Hipertensão, 34, 13. *Ver também* Aldosteronismo primário
- APSGN, 260
 - AVC e, 357
 - complicações cardiovasculares e relacionadas, 376
 - diabetes e, 356
 - doença da artéria coronariana e, 356-357
 - doença renal crônica (DRC) e, 357-358
 - e inatividade física, 375
 - efeitos colaterais induzidos por esteroides, 220
 - em pacientes ADPKD, 406
 - em populações de alto risco
 - afro-americanos, 374-378
 - gravidez, 382-393
 - idosos, 379-382
 - insuficiência cardíaca congestiva e, 356
 - intervenções de saúde pública, 353
 - na alcalose metabólica, 42
 - na DRC, 203
 - na FSGS, 224
 - na DDIM, 285
 - na uropatia obstrutiva, 146
 - nefropatia de refluxo, 342
 - pacientes com escleroderma, 293
 - pielonefrite xantogranulomatosa, 322
 - prevenção e tratamento, 166
 - primária
 - avaliação clínica, 353-355
 - complicações, 355
 - considerações gerais, 353
 - prevenção, 353
 - princípios básicos do diagnóstico, 353
 - tratamento, 355-358
 - secundária, 359-373
 - SUH, 288
 - testes de função renal para, 354
 - tratamento de, 205
- Hipertensão do avental branco, 354, 384
- Hipertensão endócrina, 366
- Hipertensão gestacional, 383
- Hipertensão mineralocorticoide, 366q
- Hipertensão portal, 99-100
- Hipertensão refratária
- achados clínicos, 395-397
 - causas, 395q
 - complicações, 397-399
 - considerações gerais, 394
 - patogênese, 394-395
 - princípios básicos do diagnóstico, 394
 - prognóstico, 400
 - tratamento, 399-400
- Hipertensão portal sinusoidal, 105
- Hipertensão renovascular, 384
- achados clínicos, 361-364
 - atividade de renina plasmática (ARP), 362
 - captação de MAG3, 362

- considerações gerais, 360
- dano do órgão alvo (DOA) de, 361
- epidemiologia, 360
- estágios da experimental, 361
- estudos com modelos animais, 360-361
- etiologia, 360, 360q
- funções renais na, 362
- patogênese, 360-361
- pistas clínicas, 360
- princípios básicos do diagnóstico, 359
- tratamento, 364
- Hipertermia maligna, 110
- Hipertireoidismo, 13, 350
- Hipertrigliceridemia, 190, 212
- Hipertrofia, 111
- Hipertrofia prostática, 146
- Hipertrofia prostática benigna, 1, 93
- Hipertrofia ventricular, 366
- Hipertrofia ventricular esquerda, 162, 376
 - prevenção e tratamento, 165-166
 - sinais e sintomas, 163
- Hiperuricemia, 93, 119, 153, 327, 419
- Hiperuricosúria, 50, 327
 - com pedras de oxalato de cálcio, 350-351
- Hiperventilação, 53, 56, 59
 - na alcalose respiratória, 55
- Hiperventilação relacionada com a ansiedade, 56
- Hipervitaminose D, 63
- Hipoalbuminemia, 11, 44, 60, 111, 186, 213, 218, 231
- Hipoaldosteronismo hiporreninêmico, 40
 - tratamento, 41
- Hipocalcemia, 34-35, 93, 112, 119, 122, 129, 152, 212
 - achados clínicos, 67
 - anormalidades cardíacas, 67
 - causas da, 67
 - diagnóstico de, 67
 - diagnóstico diferencial, 67-68
 - do hipoparatiroidismo crônico, 68
 - e tétano, 72
 - fosfato induzida, 72
 - insuficiência renal associada, 68
 - manifestações neuropsiquiátricas, 67
 - patogênese, 64-67
 - princípios básicos do diagnóstico, 64
 - sintomática, 68
 - tratamento, 68
 - terapia farmacológica para, associada a câncer, 65q
- Hipocalcemia ionizada, 130
- Hipocapnia, 55
- Hipocitratúria, 350-351, 419
- Hipocomplementemia, 232, 252
- Hipofisectomia, 31
- Hipofosfatemia, 129-130
 - achados clínicos, 76-78
 - associada a cardiomiopatia, 77
 - causas da, 74q
 - consequências da grave, 77q
 - defeitos esqueléticos, 77
 - definição, 73
 - e deficiência de fosfato, 77
 - e leite, 78
 - efeitos renais, 77-78, 77q
 - fatores de risco, 74q
 - no sistema cardiovascular, 77
 - no sistema hematopoiético, 77
 - no sistema musculoesquelético, 77
 - no sistema nervoso central, 76
 - patogênese, 74-76
 - princípios básicos do diagnóstico, 73
 - sinais e sintomas de, 76
 - sintomático, 78
 - tratamento, 78
- Hipogamaglobulinemia, 218, 285
- Hipomagnesemia, 15, 45, 66-68, 75, 83, 129
 - achados clínicos, 80-81
 - causas, 82q2q
 - devido ao sequestro de magnésio no compartimento ósseo, 81
 - distúrbios herdados do manuseio de magnésio associado a, 84q
 - efeito sobre o hormônio da paratireoide (PTH), 81
 - entre alcoólatras, 83
 - etiologia & diagnóstico diferencial, 81-83
 - manifestações clínicas de, 80q
 - prevenção, 85
 - princípios básicos do diagnóstico, 80
 - tratamento, 83-85
- Hipomagnesemia intestinal primária, 82
- Hiponatremia, 15, 96, 139, 144, 152, 153
 - achados clínicos, 22-23
 - achados laboratoriais, 23
 - causa primária de, 22
 - considerações gerais, 22
 - diagnóstico diferencial
 - com excesso de volume extracelular, 26
 - com depleção de volume extracelular, 24-25
 - com osmolalidade plasmática baixa e osmolalidade de urina baixa, 24
 - com uma osmolalidade plasmática alta ou normal, 23-24
 - com uma osmolalidade plasmática baixa e osmolalidade de urina elevada, 24
 - com volume extracelular normal, 25-26
 - em termos de movimento d'água, 22, 24
 - fármacos associados a, 26q
 - patogênese, 22
 - princípios básicos do diagnóstico, 22
 - sinais e sintomas, 22-23
 - tratamento
 - hiponatremia euvolêmica, 26-27
 - hiponatremia hipervolêmica, 27
 - hiponatremia hipovolêmica, 27
- Hiponatremia euvolêmica, 26-27
- Hiponatremia hipervolêmica, 23
 - tratamento, 27
- Hiponatremia hipovolêmica, 27
- Hiponatremia pós-operatória, 26
- Hiponatremia sintomática, 27
- Hipo-osmolalidade, 23-24
- Hipoparatiroidismo, 64-66, 70
- Hipopperfusão renal, 99
- Hipopotassemia, 15, 33-34, 42, 51, 83, 129, 351, 361, 366-367
 - diagnóstico e complicações, 35-58
 - expansão rápida das massas celulares, 36q
 - mudança transcelular, 36q
 - perdas extra-renais, 36q
 - perdas renais, 36, 36q
 - princípios básicos do diagnóstico, 35
 - tratamento, 38-39
- Hipopotassemia crônica, 327
- Hiporreflexia, 34

- Hipotensão, 1, 2q2q, 442-443
 Hipotensão ortostática, 382
 Hipotensão Sistólica no Programa de Idosos (HSPI), 379
 Hipotireoidismo, 13, 26
 Hipoventilação, 42
 eliminação de CO₂, 57
 Hipovolemia
 achados laboratoriais, 9
 complicações, 9-10
 considerações gerais, 8
 diagnóstico diferencial, 9
 estudos de imagem, 9
 princípios básicos do diagnóstico, 8
 prognóstico, 10-1
 sinais e sintomas, 8-9
 testes especiais, 9
 tratamento, 10
 Hipoxia, 42, 56-57, 109
 Hipurato de sódio, 38
 Histeroscopia, 23
 Histoplasmose, 62
 HLA B8DR3, 254
 HLA DR7 e DR1, 255
 HLA-DR2, 230
 HLA-DR3, 320
 Homens, liberação de creatinina em, 2
 Homeostase ácido-básica, 460
 Homeostasia eletrolítica, 460
 Homocisteína, 191
 Hormônio antidiurético (ADH), 22, 79
 Hormônio da paratireoide (HPT), 60, 170, 350
 ausência de, efeitos, 61
 desregulação de, 61
 e hipocalcemia, 67-68
 efeito da hipomagnesemia, 81
 intacto, 62
 Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 152
- Ibuprofeno, 315q
 Ifosfamida, 26q
 IgA ANCA, 246
 IgA nefropatia, 6
 Íleo paralítico, 34
 Imagem por ressonância magnética (IRM), 5, 322, 372
 Imagem renal, 116
 Imipenen-cilastina, 333
 Imobilização, 63
 Impaciência, 57
 Impedimento renal, com nefropatia de refluxo, 343-344
 Impregnação argêntea, 309
 Imunoglobulina G (IgG), 131, 229, 257, 314
 Imunoglobulina intravenosa (IVIG), 131-132, 267, 290
 Indapamida, 315q
 Índice de infiltração glomerular de néfron simples (IIGNS), 201
 Índices resistivos renais, 364
 Indinavir, 130-131, 315q
 Indometacina, 138, 315q
 Infarto do miocárdio (IM), 161
 Infecção do trato respiratório, superior, 6
 Infecção estreptocócica, 260
 Infecção pelo poliomavírus BK, 320
 Infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), 26
 Infecções bacterianas, na GESF, 226
 Infecções de herpes simples mucocutâneas resistentes ao aciclovir, 129
 Infecções do trato urinário (ITUs), 5, 329-336
 associadas ao cateter, 334
 durante a gravidez, 334-335
 fatores de risco para, 330q
 nos diabéticos, 335
 nos homens, 333-334
 nos idosos, 510-511
 Infecções estreptocócicas sistêmicas, 110
 Infecções por citomegalovírus (CMV), 129
 Infecções pulmonares, 20
 Infecções relacionada com o cateter, 447
 Infecções sistêmicas, 70
 Inflamação, 182
 em pacientes com DRC, 184-185, 184q
 Inflamação tubulointersticial, 301
 Infliximabe, 267
 Infusão de criossobrenadante (plasma pobre em crioprecipitado), 292
 Infusão de plasma, 290
 Infusão de prostaciclina, 291
 Ingestão de água
 nefropatia do rim do mieloma, 286
 para manutenção do volume de ECF, 10
 requerimentos na DRC, 192
 Ingestão de cálcio, na alcalose metabólica, 43
 Ingestão de energia, na DRC, 189, 190q
 Ingestão de fósforo dietético, na DRC, 193
 Ingestão de magnésio
 diária, 79
 na DCR, 192
 Ingestão de nutrientes dietéticos, na DRC. *Ver* Ingestão de energia, na DRC
 Ingestão de potássio, na DCR, 192
 Ingestão de proteína dietética
 na DRC, 187-188
 na NM, 234
 Ingestão de proteína, durante AKI, 98
 Ingestão de sódio
 e DRC, 192
 e insuficiência cardíaca congestiva, 13
 Inibidor de calcineurina, 227
 Inibidor de recaptção de serotonina seletivo (IRSS), 25, 26q
 Inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-2, 138-139, 139q
 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), 13, 15, 17, 38, 52, 90, 102, 107, 124, 132-134, 143, 152, 166, 188, 192, 198, 207-208, 234, 245, 293, 301, 325, 344, 355, 361, 364-365, 367, 376, 386, 429
 Inibidores da enzima conversora, 13
 Inibidores da redutase de 3-OH-3-metil-gutaril coenzima A (HMGCoA), 92, 110, 166, 199, 227, 334
 Inibidores de anidrase carbônica (AC), 44
 Inibidores de calcineurina, 200, 226-227, 295
 Inibidores de ciclofilina, 291
 Inibidores de coagulação, 211
 Inibidores de plaqueta, 292
 Inibidores de protease, 130-131
 Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 1, 2q2q, 9, 23, 27, 33, 89, 109, 133, 160
 achados laboratoriais, 12-13
 afro-americanos, 376
 diagnóstico diferencial, 13
 estudos de imagem, 13
 princípios básicos do diagnóstico, 11
 sinais e sintomas, 12

- terapia com DAINE, 142, 144
- tratamento, 13-15
- Insuficiência cardíaca, na DRC, 162
 - prevenção e tratamento, 167-168
 - sinais e sintomas, 163
- Insuficiência pré-renal, 124, 125q
- Insuficiência renal, 305
- Insuficiência renal aguda (IRA), 117, 285, 321q
 - a partir de agentes terapêuticos
 - aciclovir, 127-129
 - adefovir, 130
 - aminoglicosídeos, 125-127
 - anfotericina B, 132
 - BRA, 132-134
 - carboplatina, 134-135
 - cidofovir, 130
 - cisplatina, 134-135
 - classificação de drogas com base nas categorias fisiopatológicas, 125q
 - considerações gerais, 124-125
 - DAINEs, 137
 - foscarnete, 129-130
 - hidroxietilamido, 131-132
 - imunoglobulina intravenosa (IGIV), 131-132
 - indinavir, 130-131
 - inibidores de ECA, 132-134
 - lítio, 136-137
 - princípios básicos do diagnóstico, 124
 - tenofovir, 130
 - vancomicina, 127
 - devido a DAINEs, 138
 - no idoso, 507-508
 - toxicidade do aciclovir, 127
- Insuficiência renal aguda, 226
- Insuficiência renal crônica e glomerulopatia falciforme
 - achados clínicos, 434
 - considerações gerais, 433
 - diagnóstico diferencial, 434
 - patogênese, 433-434
 - prevenção, 434
 - princípios básicos do diagnóstico, 433
 - tratamento, 434-435
- Insuficiência renal e respiratória aguda, 257q
- Insuficiência renal induzida por foscarnete, 129
- Insuficiência renal não oligúrica, 126
- Interação mesênquima metanéfrico – botão uretérico, anormal, 339-340
- Interferons, 315q
- Interleucina (IL)-4, 217
- Interleucina-1 (IL-1), 159, 182
- Interleucina-2, 315q
- Interleucina-6 (IL-6), 182, 279
- Interleucinas (IL), 62
- Intervenção para a artéria renal percutânea, 365
 - para a displasia fibromuscular, 365
- Intoxicação por alumínio, manejo de, 180
- Intoxicação por etilenoglicol, tratamento, 49
- Intoxicação por metanol, tratamento, 49
- Intoxicação por salicilato, impacto, 49
- IRA induzida por aciclovir, 129
- Irritabilidade neuromuscular, 42, 80
- Isoniazida, 315q
- Isquemia renal, 115
- ITU associada ao cateter (ITUAC), 334
- ITU complicada, 333
- ITUs nosocomiais, 333
- Ketanserin, 389
- Klebsiella pneumoniae*, 329, 332, 335
- Klebsiella* spp., 329, 406
- Labetalol, 371, 387, 393
- Lactato de Ringer, 10
- Lamivudina, 311f, 312
- Laparoscopia, 23
- Lavagem alveolar brônquica, 269
- Laxantes, 85
- L-carnitina, 191
- LCs monoclonais, 282
- Legionella*, 110
- Lei de Starling, 1
- Leiomiomatose, 423
- Leite desnatado, 78
- Lesão de célula tubular aguda, 91
- Lesão endotelial mediada por oxidante, 185
- Lesão muscular induzida por exercício, 111
- Lesão renal aguda (LRA), 297
 - achados clínicos, 94
 - complicações, 94-96
 - considerações gerais, 89
 - patogênese, 90-93
 - prevenção, 93-94
 - princípios básicos do diagnóstico, 89
 - prognóstico, 98
 - tratamento, 96-98
- Lesão renal aguda intrarenal, 91-93
- Lesão renal aguda intrínseca, 91q
- Lesão renal aguda pós-renal, 93
- Lesão tubular proximal, 130
- Lesões ósseas escleróticas, 284
- Lesões por esmagamento, 70
- Lesões tubulointersticiais, 150
- Leucemia (crise blástica), 76
- Leucemia linfoblástica aguda, 70
- Leucemia linfocítica aguda, 117
- Leucocitopenia, 413
- Leucocitose, 111, 332, 336
- Leucotrienos, 100
- Levofloxacina, 336
- Liberação de citocina causa fibrose tubulointersticial progressiva, 230
- Liberação de insulina pós-prandial, 32
- Liberação radioisotópica, 3q
- Lincomicina, 315q
- Linfadenopatia não supurativa, 267
- Linfangioleiomiomas pulmonares (LAMs), 414
- Linfócitos T CD4 e CD8, 326
- Linfoma de Burkitt, 70, 117
- Linfoma de célula B, 287
- Linfoma retroperitoneal, 93
- Linfomas de não Hodgkin, 62, 117, 234-235
- Linfomas esplênicos, 305
- Linhas de Kerley-B, 13
- Lipoproteína de alta densidade (HDL), 152
- Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), 152, 190
- Lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), 190
- Lisinopril, 206

- Lítio, 63, 136-137
 Litotripsia por onda de choque extracorpórea (LOCE), 148, 345
livedo reticularis, 93
 Losartana, 395
 Lúpus anticoagulante, 294
 Lúpus eritematoso, 182
 Lúpus eritematoso sistêmico (LES), 51, 229, 247, 276, 289, 292, 327, 385
 Lúpus eritematoso sistêmico (LES), nefrite, 252
- Má absorção intestinal, 75
 Má nutrição, 159
 na DRC, 181-182
 causas, 182-185
 complexo de inflamação e desfecho clínico, 185-187
 na síndrome nefrótica, 213
 Má nutrição – síndrome do complexo de inflamação (MSCI), 186
 Má nutrição de caloria proteína, 82
 Má nutrição de energia proteína
 avaliação na DRC, 187
 causas, na DRC, 184q
 definida, 181
 Macroglulinemia de Waldenström, 287
 Macroglulinemia de Waldenström, 303
 Macroglossia, 282
 Magnésio dietético, 79
 Magnésio, fontes alimentares de, 79
 Magnesúria renal, 83
 Mag-Tab SR, 84
 Malignidade cervical, 1
 Malignidade renal, com SCD, 435
 Manejo acidobásico, na insuficiência renal, 196-197
 Manejo de líquido, 460
 Manejo nutricional, de pacientes com transplante renal, 199-200
 Manifestações cardiovasculares, na doença renal crônica (DRC), 151
 achados clínicos, 163-165
 considerações gerais, 160
 patogênese, 161-163
 prevenção e tratamento, 165-168
 princípios básicos do diagnóstico, 160
 prognóstico, 168-169
 Manifestações de pele, na doença renal crônica (DRC), 150-151
 Manifestações endócrinas e metabólicas, na doença renal crônica (DRC), 152
 Manifestações gastrintestinais, na doença renal crônica (DRC), 151
 Manifestações hematológicas, na doença renal crônica (DRC), 151
 Manifestações neurológicas, na doença renal crônica (DRC), 151
 Manifestações ósseas, na doença renal crônica (DRC), 151
 Manifestações vasculares, na ADPKD, 407
 Manitol, 13, 23, 37, 94, 114
 Manobra de Osler, 397
 Marmotas, 309
 Mascar tabaco com sabor de alcaçuz, 369
 Mecanismo da sede, na hipernatremia, 28, 31
 Medidas domésticas de PA, 354
 Megalin, 126, 229-230
 Meios de contraste isso-osmolares, 115
 Meloxicam, 315q
 Membrana basal glomerular (MBG), 229, 307
 Membro acedente espesso (MEA), 79
 Meropeném, 333
 Mesalazina (5-ASA), 315q
 Mesalazina, 125
 Mesênquima metanéfrico, 340
- Metabolismo da proteína, na DRC, 152
 Metabolismo hepático de citocromo P450-3A4, 132
 Metanfetamina (MDMA ou Êxtase), 26q
 Metanol (álcool de madeira), 49
 Metecilina, 315q
 Metildopa, 387, 393
 α-Metildopa, 315q
 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 110
 α-metilnoriepinefrina, 387
 Metilprednisolona de pulso, 267, 278
 Metionina, 191
 Métodos de administração de oxigênio, 57
 Metolazona, 17
 Metoprolol, 393
 Metotrexato (MTX), 125, 267, 273
 Metoxiflurano, 327
 Mezlocilina, 315q
 Micofenolato mofetil (MMF), 220, 227, 238, 245, 253, 278, 278q, 317
 Microalbuminúria, 3q, 205-206
 Microangiopatia trombótica, 125q, 277, 293
 Microangiopatias trombóticas (TMAs), 252, 288
 etiologias, 289q
 Microglobulina-β₂, 326
 Microscopia de imunofluorescência, 231
 Midodrina, 105, 443
 Mielinólise pontina central (MPC), 23
 Mieloma múltiplo (MM), 62, 281, 303
 Mineralização vascular, 72
 Mineralocorticoide, sintético, 10
 Mineralocorticoides, 37, 43, 45
 Minociclina, 315q
 Miócitos, 32
 Mioglobina, 109, 111
 Mioglobinúria, 5, 93, 111
 Mionecrose diabética, 109
 Miopatia alcoólica, 77, 109
 Miopatias metabólicas, 109
 Mitomicina-C, 291
 Mitramicina, 65q
 MN associada à hepatite B, 232
 MN idiopática, 229
 Modelos animais, de doença renal, 202
 Modificações do estilo de vida, 356q
 Monitoração ambulatorial da pressão arterial, 354, 397
 Monofosfato de adenosina (AMP), 70
 Monoterapia com estatina, 112
 Morfologia papilar renal, 338
 Movimento de água e hiponatremia, 22-24
 Movimentos mioclônicos, 151
 MPA, 266-267
 Mudança transcelular e hiperfosfatemia, 70
 Mudanças no Estilo de Vida Terapêuticas (MEVT) alimentação, 190, 191q
 Mulheres, depuração de creatinina em, 2
 Mycelex, 271
Mycobacterium tuberculosis, 269, 329
Mycoplasma hominis, 329
- N gonorrhea*, 336
 N-acetilcisteína, 94
 N-acetilcisteína (NAC), 114
 NaCl dietético, 10
 Nafcilina, 315q
 NaHCO₃, terapia, 38

- Naproxeno, 315q
- Narcóticos, 26q
- Natriurese, 7, 13
- Náuseas, 124, 129, 151, 332, 443
- Na- β -hidroxibutirato, 38
- Necrose celular, 114
- Necrose papilar renal (NPR), na SCD
 - achados clínicos, 430-431
 - considerações gerais, 430
 - diagnóstico diferencial, 431
 - patogênese, 430
 - princípios básicos do diagnóstico, 430
 - tratamento, 431-432
- Necrose papilar renal, 512
- Necrose papilar, 321q
- Necrose tubular aguda (NTA), 2q2q, 4, 9, 28, 91-92, 93, 96, 103, 120, 124, 125q
 - NTIA de, 316
- Necrose tubular proximal, 112
- Nefotoxicidade do tacrolimo, 92
- Nefrectomia, 344, 413
- Nefrina, 223
- Nefrite (PHSN), 246
- Nefrite de derivação, 307
 - achados clínicos, 264
 - considerações gerais, 264
 - patogênese, 264
 - princípios básicos do diagnóstico, 264
 - tratamento, 264
- Nefrite de radiação, 328
- Nefrite intersticial, 51, 93
- Nefrite intersticial aguda (NIA), 94, 125q
 - manifestações clínicas de, 124-125
- Nefrite intersticial aguda idiopática, 317
- Nefrite intersticial alérgica, 511-512
- Nefrite intersticial crônica (NIC), 130
 - imunomediada, 326-327
 - induzida por metal pesado, 325-326
 - metabólica, 327
 - outras, 327-328
 - primária/idiopática, 320
 - relacionada com a medicação, 322-325
 - secundária, 320-322
- Nefrite intersticial hipocomplementêmica idiopática, 327
- Nefrite lúpica (NL), 214, 245, 268, 307
 - achados clínicos, 276-277
 - complicações, 277-278
 - considerações gerais, 276
 - diagnóstico diferencial, 276
 - diastese de coagulação, 277-278
 - modelo animal da nefrite de Heymann, 276
 - princípios básicos do diagnóstico, 276
 - prognóstico, 280
 - teste sorológico, 277
 - tratamento, 278-279
- Nefrite lúpica membranosa, 278q
- Nefrite tubulointersticial aguda (NTIA), 2q2q, 313-318
 - a partir de necrose tubular aguda (NTA), 316-317
 - algoritmo para o diagnóstico e tratamento, 318f
 - drogas que causam, 315q
- Nefrite tubulointersticial com síndrome uveíte
 - achados clínicos, 326
 - considerações gerais, 326
 - diagnóstico diferencial, 326-327
 - patogênese, 326
 - princípios básicos do diagnóstico, 326
 - prognóstico, 327
 - tratamento, 327
- Nefrite tubulointersticial crônica (NTIC), 320-321, 321f
 - causas de, 322q2q
 - manifestações clínicas de, 321q
- Nefrocalcinose aguda, 117
- Nefrocalcinose, 51, 64, 68, 121, 369
- Nefrocalcinose, aguda, 119
- Nefrolitíase, 5, 64, 68, 93, 131, 322, 406, 410
 - achados clínicos, 346-347
 - complicações, 348
 - considerações gerais, 345
 - diagnóstico diferencial, 348
 - patogênese, 345-346
 - prevenção, 345
 - princípios básicos do diagnóstico, 345
 - prognóstico, 352
 - tratamento, 348-352
- Nefrolitíase relacionada com a hipercalcúria, 326
- Nefrologia de intervenção, prospectos, 528
- Nefronofitíase
 - achados clínicos, 419
 - considerações gerais, 418
 - diagnóstico diferencial, 418
 - tratamento, 419
- Néfrons justamedulares, 222
- Nefropatia aguda pelo fosfato, 325
- Nefropatia associada ao HIV (NAHIV)
 - achados clínicos, 300
 - considerações gerais, 296-298
 - patogênese, 298-300, tratamento, 300-301
 - princípios básicos do diagnóstico, 296
- Nefropatia com cilindros de Bence Jones (“rim do mieloma”), 281, 285
 - achados clínicos, 287
 - considerações gerais, 286-287
 - patogênese, 287
 - princípios básicos do diagnóstico, 286
 - tratamento, 287
- Nefropatia da célula falciforme, 430-435
- Nefropatia de imunoglobulina A (IgAN), 190, 214, 225, 252
 - achados clínicos, 243
 - considerações gerais, 242
 - diagnóstico diferencial, 245
 - doenças associadas a, 243q
 - patogênese, 242-243
 - princípios básicos do diagnóstico, 242
 - prognóstico, 246
 - sinais e sintomas, 243
 - tratamento, 245
- Nefropatia de membrana de base fina (NMBF), 425
- Nefropatia de perda de sal, 25
- Nefropatia de pigmento, 111-112
- Nefropatia de refluxo adquirida, 337
 - patogênese, 337-340
 - sinais e sintomas, 341
- Nefropatia de refluxo congênita, 337, 343
 - patogênese, 339-340
 - sinais e sintomas, 341
- Nefropatia de refluxo, 321
 - achados clínicos, 341-342
 - complicações, 342-344

- considerações gerais, 337
- patogênese, 337-340
- prevenção, 340-341
- princípios básicos do diagnóstico, 337
- risco estimado de doença renal de estágio terminal (DRET), 343
- tratamento, 344
- Nefropatia diabética, 153, 205, 232
 - achados clínicos, 485-487
 - considerações gerais, 483-484
 - patogênese, 484-485
 - princípios básicos do diagnóstico, 483
 - tratamento
 - diálise peritonial, 491
 - hemodiálise de manutenção, 490-491
 - terapia de reposição renal, 490
 - terapia de uremia, 489-490
 - transplante de pâncreas, 491
 - transplante de rim, 491
 - tratamento precoce de fatores de risco, 487-489
- Nefropatia diabética evidente, 206
- Nefropatia do rim do mieloma, 285
- Nefropatia dos Balcãs, 327-328
- Nefropatia endêmica (dos Balcãs) (NE), 327-328
- Nefropatia epidêmica, 317
- Nefropatia extramembranosa, 229
- Nefropatia induzida por aciclovir, 129
- Nefropatia induzida por contraste (NIC)
 - achados clínicos, 115-116
 - considerações gerais, 113
 - diagnóstico diferencial, 116
 - estratégias para, 115q
 - hiperosmolaridade, 114
 - mecanismo de, 114f
 - patogênese, 114
 - prevenção, 114-115
 - princípios básicos do diagnóstico, 113
 - prognóstico, 116
 - tratamento, 116
- Nefropatia induzida por inibidor de calcineurina
 - achados clínicos, 324
 - considerações gerais, 324
 - princípios básicos do diagnóstico, 324
 - tratamento, 324
- Nefropatia membranosa (NM), 252
 - achados clínicos, 231-232
 - complicações, 233-234
 - considerações gerais, 229
 - diagnóstico diferencial, 232-233
 - “estadiamento” de Ehrenreich e Churg da morfologia glomerular em, 232q
 - experimentos com modelos animais, 229
 - patogênese, 229-231
 - princípios básicos do diagnóstico, 229
 - prognóstico, 240
 - relapso subsequente a uma remissão completa (RC), 234
 - risco de progressão, 233q
 - secundária, 230q
 - tratamento, 234-240
- Nefropatia obstrutiva, 2q, 510
- Nefropatia por ácido aristolóquico
 - achados clínicos, 325
 - considerações gerais, 325
 - princípios básicos do diagnóstico, 324
 - tratamento, 325
- Nefropatia por ácido aristolóquico/erva-chinesa. *Ver* Nefropatia por ácido aristolóquico
- Nefropatia por BK vírus, 320
- Nefropatia por chumbo, 325
- Nefropatia por Clq, 225
- Nefropatia por contraste, 150
- Nefropatia por cristal, 125
- Nefropatia por uso abusivo de analgésicos (NAA)
 - achados clínicos, 323
 - considerações gerais, 322-323
 - patogênese, 323
 - princípios básicos do diagnóstico, 322
 - tratamento, 323
- Nefropatia tubulointersticial crônica (NTIC), 136
- Nefrose osmótica, 131
- Nefrostomia percutânea, 147
- Nefrotoxicidade do lítio, 324f
- Nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo, 126
- Nefrotoxicidade induzida por vancomicina, 127
- Nefrotoxinas, 92
- Neoplasia de célula B, 285
- Neoplasia endócrina múltipla (NEM), 371
- Neoplasmas epiteliais, 415
- Netilmicina, 126
- Neurofibromatose do tipo 1, 371
- Neuropatia periférica, 284, 304
- NIA induzida por droga. *Ver* Nefrite intersticial aguda (NIA)
- NIC induzida por cádmio, 325
- NIC induzida por cisplatina, 325
- NIC, induzido por chumbo, 325-326
- Nicotina, 26q
- Nifedipina, 261, 393
- Nitrato de gálio, 65q
- Nitrofurantoína, 315q
- Nitrogênio da ureia sanguínea (BUN), 3q
 - acidose metabólica, 49
 - como indicação de ECF, 9
 - devido a IRA, 89
 - impacto de manifestações de nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo, 126
 - monitoração em pacientes com NIC, 116
 - na DRC, 152
 - na rabdomiólise, 111
 - na síndrome nefrótica, 212
 - pós-terapia com DAINE, 143
- Nitrogênio de ureia de urina (NUU), 188
- Nitroprusseto, 261, 389
- Nitroprusseto sódico, 403
- Níveis de alumínio, plasma, 176
- Níveis de triglicerídeo, na DRC, 190
- Nível de creatinina
 - determinações, 1-2, 3q
 - e uso de bloqueadores de aldosterona, 15
 - fatores que afetam, 3q
 - na NIC, 115
 - na síndrome nefrótica, 212
 - pós-terapia com DAINE, 143
- Noctúria, 12, 203
- Nodos de Osler, 263
- Nódulos subependimário, 414
- Norepinefrina, 32, 77, 104
- Norfloxacina, 315q
- Nutrição parenteral intradialítica, (NPID), 198
- Nutrição parenteral total (NPT), 82
- Nutrição, na lesão renal aguda, 98

Obediência do paciente e controle de BP, 397
 Obstrução da saída da bexiga, 146
 Obstrução tubular, 125q
 Obstrução uretérica, 148
 Ocitocina, 26q
 Octreotida, 105
 Óleos de peixe, 245
 Oligúria, 89, 96, 99, 113, 15, 256, 389
 Omeprazol, 44, 315q
 Organomegalia, 284
 Ornipressina, 104
 Ortopneia, 12
 Osmolalidade da urina, 25
 Osmolalidade de plasma, 22-23, 23f, 24
 Osso novo (renovação óssea), 61
 Ostegênese, 72
 Osteíte fibrosa cística, 72
 Osteoblastos, 61
 Osteócitos, 61
 Osteoclastos, 61
 Osteodistrofia renal, 69, 151, 193
 achados clínicos, 173-174
 complicações, 174-176
 deformidades esqueléticas, 173
 dor óssea, 173
 fraqueza muscular, 173
 lesão mista de, 173
 manifestações extra-esqueléticas, 173-174
 patogênese, 170-173
 princípios básicos do diagnóstico, 170
 tratamento, 176-180
 Osteodistrofia, 413
 Osteomalacia oncogênica, 76
 Osteomalacia, 74
 Osteopontina, 72, 345
 Osteoporose, 69-70
 Osteoprotegerina, 72
 Ouro, 229
 Oxacilina, 315q
 Oxalato de cálcio, 93, 131, 345
 Oxalato, 327
 Oxidantes, 185
 Oxidase de xantina, 122
 Óxido de magnésio, oral, 45
 Óxido nítrico, 101, 114

P aeruginosa, 333, 335
P mirabilis, 335
 P4SO3A4, 110
 PA na pré-eclâmpsia, 390
 Pacientes dispneicos, 12
 Pacientes queimados e hipernatremia, 28
 Padrão imunofluorescente P-ANCA, 269
 Pamidronato, 63, 65q, 70
 PAN associada ao vírus da hepatite B, 267
 Pancreatite aguda, 67, 83
 Pancreatite, 182
 Papilares simples, 338, 338f
 Papilas compostas, 338, 338f
 Papiledema, 284
 Paracelin-1 (claudin-16), 80
 Paracentese, 20, 101
 Paracentese, agressiva, 104

Paralisia flácida, 33-34
 Paralisia musculoesquelética flácida, 86
 Paralisia periódica de hipertireoide, 36
 Paraproteinemias, 252
 Paratireoidectomia, 66-68, 179-180
 Parestesias, 34, 76
 Parestesias acrais ou periorais, 55
 Patologia hepática, 407-408
 Pedra de ácido úrico, tratamento para, 349
 Pedra de cistina, tratamento para, 348-349
 Pedra de estruvita, tratamento para, 348
 Pedras nos rins, 321q, 347
 Peguilação, 307
 Peilografia intravenosa, 4q
 Peito de pomba, 74
 Penicilina benzatina, 261
 Penicilina de sódio, 38
 Penicilina G, 315q
 Penicilinas, 15, 93, 125, 314
 Pentamidina, 83, 92
 Pentoxifilina, 105
 Peptídeos natriuréticos do tipo B, 7, 11-13
 Peptídio natriurético atrial, 114
 Peptídio relacionado com PTH (PTHrP), 61
 Perda de água, na hipernatremia, 28-29
 Perda de audição sensorineural (PASN), 423
 Perda de bicarbonato, 50
 Perda de bicarbonato gastrintestinal, 49
 Perda de líquido hipotônico, na hipernatremia, 28
 Perda de sais cerebrais, 25
 Perda de sódio, na hipernatremia, 28
 Perda de sódio renal, na hipovolemia, 25
 Perdas de volume renal, na hipovolemia, 23
 Perdas gastrintestinais, na hipernatremia, 28
 Perfil de coagulação, de pacientes renais, 5
 Perfis de lipídio, 212
 Perfusão renal, 1-2q
 Pericardite urêmica, 151
 Pericardite, 160
 Peritonite, 182, 219
 Peritonite bacteriana espontânea, 20, 101
 Peritonite bacteriana, 107
 Peroxidação de lipídio, 235
 Pielografia, 431
 Pielografia anterógrada, 5
 Pielografia intravenosa (IVP), 147, 322, 363
 Pielografia retrógrada, 5
 Pielonefrite, 339. *Ver* Pielonefrite aguda
 Pielonefrite aguda, 320-321, 337
 achados clínicos, 332
 considerações gerais, 332
 diagnóstico diferencial, 332
 princípios básicos do diagnóstico, 332
 prognóstico, 333-335
 tratamento, 332-333
 Pielonefrite aguda não-complicada, 333q
 Pielonefrite crônica, 321-322
 Pielonefrite enfisematosa, 335
 Pielonefrite xantogranulomatosa, 322
 Pigmentos heme, 112
 Pigmentúria, 112
 Piperacilina, 315q
 Piridoxina, 191, 351
 Piridoxina HCl, 200

- Piroxicam, 315q
 Piúria, 3q, 116, 326
 Placa de Hollenhorst, 116
 Plasma fresco congelado (PFC), 292
 Plasmaférese, 215, 227, 253, 267, 271, 290, 307
 Platinas, 134
Pneumocystis carinii, 269
 Pneumonia, 219
 Pneumonia pneumocócica, 110
 Podocalixina, 223
 Podócitos, 299
 POEMS, 284, 286
Pol, 298
 Poliangéite microscópica (MPA), 266, 267q
 Poliartetire nodosa, 214
 Poliarterite nodosa (PAN), 93, 247, 265-267, 309
 Poliarterite nodosa idiopática, 267
 Policitemia, 146
 Polidipsia primária, 24
 Polidipsia secundária, 28
 Polidipsia, 29
 Poliestireno sulfato sódico, 121
 Polietileno glicol (PEG), 307
 Polimialgia reumática, 265
 Poliúria, 29, 129, 135, 313, 412-413
 Porção arterial, dos líquidos corporais, 7
 Posição supina, perfusão renal em, 12
 Prazosina, 371
 Precursor de zimogênio (SPE B), 260
 Precusores de nucleotídio purínico, 122
 Prednisona, 220, 278q, 301, 317
 Pré-eclâmpsia, 383, 389-392, 503-506
 fatores de risco, 390q
 Pré-eclâmpsia sobreposta, 383
 Pressão arterial média (PAM), 379
 Pressão diastólica final ventricular esquerda (PDFVE), 12
 Pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP),
 durante o sono, 373
 Pressão venosa jugular, 9
 Priapismo, 430
 Probenecida, 1, 15, 130, 315q
 Probuco, 235
 Procainamida, 295
 Procedimentos de cateter de diálise peritoneal
 cateteres peritoneais crônicos, 529-538
 complicações com inserção do cateter, 538-539
 considerações gerais, 529
 remoção do cateter, 538
 Procedimentos de desvio jejunoileais, 327
 Procedimentos endovasculares centrais
 angioplastia transluminal percutânea, 521-525
 cateteres venosos, 519-520
 disfunção de acesso arteriovenoso, 520-521
 ligadura do ramo acessório da fístula, 528
 stents venosos, 525-526
 trombectomia percutânea, 525
 Procedimentos intravasculares, aspectos com, 517-519
 Processo de autorregulação, 401
 Processos compensatórios, para diminuição de volume arterial, 7, 12
 Procrit, 156
 Produção de CO₂, papel no desenvolvimento de acidose
 respiratória, 59
 Produção de corticotropina ectópica, 369
 Proeminência/protuberância costochondral, 74
 Profilaxia, 107
 Profilaxia com antibiótico, 107, 344
 Profilaxia para *pneumocystis*, 271
 Profilaxia pós-coito, 332
 Progesterona, 56
 Promotor de *Nphs1*, 299
 Propiltiouracil, 315q
Propionibacterium acne, 264
 Propranolol, 315q
 Prostaciclina (PGI₂), 460
 Prostaglandinas, 114
 Prostatite, 335
 Prostatite aguda, 313
 Prostatite bacteriana aguda
 achados clínicos, 336
 considerações gerais, 335
 diagnóstico diferencial, 336
 princípios básicos do diagnóstico, 335
 tratamento, 336
 Proteína associada ao receptor (PAR), 229
 Proteína C reativa (PCR), 185, 373
 Proteína de Bence Jones, 287
 Proteína de matriz GLA, 72
 Proteína do cofator da membrana (PCM), 249
 Proteína G (Rheb), 414
 Proteína peritoneal, 182
 Proteínas catiônicas, 47
 Proteínas de Tamm-Horsfall, 112, 287
 Proteínas ligantes de GTP, 235
 Proteínas não estruturais (de NS2 à NSS), 302
 Proteinase 3 (PR3-ANCA), 269
 Proteinúria, 1, 104, 126, 130, 152, 161, 202, 212, 216, 227, 231, 234, 239,
 255, 260, 276, 309, 313, 316, 326, 358, 367, 383
 avaliação da, 204
 com SCD, 434
 glomerular, 6
 ortostática ou postural, 6
 screening de, 224-225
 tratamento, 213-214
 tubular, 6
 Proteinúria glomerular, 6
 Proteinúria ortostática, 6
Proteus mirabilis, 329
Proteus spp, 329, 332, 406
 Pseudodiabetes azotêmico, 152
 Pseudofraturas, 74
 Pseudo-hiperaldosteronismo, 37
 Pseudo-hiperpotassemia, 39
 Pseudo-hipertensão, 381, 397
 Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II
 achados clínicos, 370
 princípios básicos do diagnóstico, 370
 tratamento, 370
 Pseudo-hipoaldosteronismo, 52
 Pseudo-hipocalcemia, 67
 Pseudo-hiponatremia, 24
 Pseudo-hipoparatiroidismo, (PHP), 66, 70
Pseudomonas, 264
 Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), 93, 251-252
 achados clínicos, 246-247
 considerações gerais, 246
 diagnóstico diferencial, 247
 patogênese, 246
 princípios básicos do diagnóstico, 246

- prognóstico, 247-248
- tratamento, 247
- Pseudomonas aeruginosa*, 329, 447
- Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), 328
 - achados clínicos, 292
 - considerações gerais, 291-292
 - grupo de cinco clássico de, 292
 - níveis de desidrogenase de lactato (LDH), 292
 - princípios básicos do diagnóstico, 291
 - sinais e sintomas renais, 292
 - sintomas neurológicos, 292
 - tratamento, 292
- Quebra e formação ósseas, 61
- Questionário de Berlim, 373
- Química do sangue, na nefrolitíase, 346
- Quinino, 291, 315q, 443
- Quinolonas intravenosas, 336
- Rabdomiólise, 34, 66-67, 93, 234, 430
 - achados clínicos, 111
 - causas, 110-111, 110q
 - considerações gerais, 109
 - diagnóstico diferencial, 111-112
 - elevação do nitrogênio de ureia sanguínea (NUS), 111
 - elevações das enzimas musculares, 111
 - patogênese, 109-111
 - prevenção, 111
 - princípios básicos do diagnóstico, 109
 - prognóstico, 112
 - tratamento, 112
- Rabdomiólise aguda, 5
- Rabdomiólise não traumática, 70
- Radiação, 117
- Radicais livres de oxigênio, 339
- Radiografias de tórax, 13, 256
- Radioterapia, 418
- Raios X abdominal, 147
- Ramipril, 206
- Ranitidina, 44, 315q
- Rapamicina, 414
- Raquitismo deficiência de pseudovitamina D, 66
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD), 75-76
- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), 75-76
- Raquitismo, 74-75
- Rasburicase, 122
- Razão BUN para creatinina sérica, na azotemia pré-renal, 90
- Razão da proteína com creatinina, urina, 6
- Reabsorção de cálcio renal, 63
- Reabsorção óssea, 61
 - e hiperfosfatemia, 70
- Receptor de plasmina associado à nefrite (PlrAN), 260
- Receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE), 72
- Receptor pelos íons cálcio, 62
- Receptor pelos íons cálcio, 80
- Receptores β 3-adrenérgicos, 110
- Receptores bloqueadores de serotonina₂, 389
- Recomendações dietéticas, para osteodistrofia renal, 177
- RedMan, 37
- Reflexos tendinosos profundos (RTP), 83
- Refluxo intrarrenal, 337-338
- Refluxo vesicoureteral (RVU), 5, 225, 321, 337, 339
- Regime de vincristina-adramicina-dexametasona (VAD), 286
- RenaGel, 177
- Renografia de radioisótopo, 147
- Reposição do fator H, 289
- Requerimentos de vitamina, na DRC, 195-196
- Ressecção de tumor poupando renal, 416
- Ressecção transuretral da próstata, 23
- Resistência diurética
 - achados clínicos, 15-17
 - achados laboratoriais, 17
 - algoritmo para o tratamento de, 16f
 - considerações gerais, 15
 - princípios básicos do diagnóstico, 15
 - sinais e sintomas, 15-17
 - tratamento, 17-18
- Respostas efectoras de célula T, 293
- Ressecção do cólon, 351
- Retardamento mental, 67
- Retenção urinária, 146
- Retina-A, 63
- Rev, 298
- Ribavirina, 215, 307-308
- Rifampicina, 315q
- Rifampicina, 5, 125
- Rim do mieloma, 286-287
- Rins. *Ver também* Doença renal crônica (DRC)
 - alargamento do, 322
 - danos no TLS, 121
 - doenças sistêmicas que afetam, 104q
 - e doença renal, 4
 - e mioglobina, 112
 - e pacientes com IgAN, 242-243
 - impacto da síndrome antifosfolípida, 294
 - na uropatia obstrutiva, 146
 - nefropatia cristal, 125
 - papel na hiperfosfatemia, 69-70
 - papel na homeostase de magnésio, 79
 - papel na regulação de HCO₃, 46
 - papel no equilíbrio da regulação de ácido de base, 46
 - toxicidade de fármacos de, 124
- Rins dismórficos, 337
- Rituximabe, 117, 239-240, 292, 308
- Rofecoxib, 139
- Rosário raquíptico, 74
- S aureus*, 447
- Sais de bismuto, 315q
- Sais de cálcio, 73
- Sais de K orgânicos, 38
- Sais de ouro, 315q
- Sais de potássio orais, 38q
- Sais de reposição de potássio, 38
- Salicilato de sódio, 138
- Salina isotônica, 39
- Salmonella*, 289
- Sangramento de varizes, 412
- Sangramento gastrointestinal, 101, 104
- Sangramento retroperitoneal, 406
- Sarcoidose, 64, 175, 326
- Secreção de prótons no duto coletor, 46, 51
 - métodos de coleta, 53
- Secura, das membranas mucosas, impacto, 8
- Sensipar. *Ver* Cinacalcete

- Sepse, 91, 336
- Sevelâmer, 73
- Shigella*, 289
- Sinal de Babinski, 151
- Sinal de Chvostek, 42, 67, 80, 119
- Sinal de Trousseau, 42, 67, 80
- Síndrome antifosfolipídica, 290
- achados clínicos, 294-295
 - considerações gerais, 294
 - princípios básicos do diagnóstico, 294
 - tratamento, 295
- Síndrome autoimune poliglandular tipo 1, 65
- Síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, esofagite, esclerodactilia, telangiectasia), 293
- Síndrome da “fome óssea”, 66
- Síndrome da deficiência de Pi, 77
- Síndrome da herniação do tronco cerebral central, 86
- Síndrome de Alport, 225, 258
- achados clínicos, 423
 - complicações, 424
 - considerações gerais, 422
 - diagnóstico diferencial, 423-424
 - patogênese, 422-423
 - princípios básicos do diagnóstico, 422
 - prognóstico, 424
 - tratamento, 424
- Síndrome de Bardet-Biedl, 413
- Síndrome de Bartter, 37, 43, 45, 80
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann, 419
- Síndrome de Churg-Strauss, 266-267
- Síndrome de Conn, 37
- Síndrome de Crow-Fukase, 284
- Síndrome de Cushing, 31, 37, 369, 384
- Síndrome de DiGeorge, 66
- Síndrome de Ehlers-Danlos, 419
- Síndrome de Fanconi, 50, 75, 126, 130, 321q
- Síndrome de Gitelman, 37, 43
- Síndrome de Goodpasture, 93, 214-216, 268
- achados clínicos, 255-257
 - considerações gerais, 255
 - diagnóstico diferencial, 257
 - princípios básicos do diagnóstico, 255
 - prognóstico, 258
 - protocolo para tratamento da aguda, 257q
 - sinais e sintomas, 255-256
 - tratamento, 257-258
- Síndrome de Gordon, 52
- Síndrome de Guillain-Barré, 58
- Síndrome de HELLP, 389, 392
- Síndrome de Liddle, 37
- achados clínicos, 370
 - qualificação do diagnóstico, 370
 - tratamento, 370
- Síndrome de lise tumoral, 70, 72, 94, 327
- achados clínicos, 118-120
 - anormalidades laboratoriais características, 118q
 - associada a hiperpotassemia, 118-119, 121
 - azotemia com, 119
 - consequência clínica de, 117
 - considerações gerais, 117
 - diagnóstico diferencial, 120-121
 - distúrbios de cálcio e fósforo, 119
 - distúrbios de eletrólito, 121
 - fatores de risco associados a, 117
 - hiperuricemia associada a, 119
 - hipocalcemia e hiperfosfatemia, 119, 122
 - insuficiência renal aguda (IRA) associada a, 117, 119
 - prevenção, 118
 - princípios básicos do diagnóstico, 117
 - prognóstico, 122-123
 - tratamento, 121-122
- Síndrome de McArdle, 109, 112
- Síndrome de Meckel-Gruber, 413
- Síndrome de Sjögren associada ao NIC, 326
- Síndrome de Sjögren, 51, 351
- Síndrome de Tatasuke, 284
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), 414
- Síndrome de Zollinger-Ellison, 44
- Síndrome do “excesso de mineralocorticoide aparente” (EMA), 37
- Síndrome do avental branco, 380
- Síndrome do hormônio antidiurético inapropriado (SHADI), 24-26
- critérios para diagnóstico diferencial, 25q
- Síndrome do nodo linfático monocutânea, 266
- Síndrome hepatorenal, 18
- achados clínicos, 102-103
 - considerações gerais, 99
 - critérios diagnósticos para, 100q
 - definida, 99
 - diagnóstico diferencial, 103-104
 - excreção de sódio na urina na, 99
 - patogênese, 99-102
 - prevenção, 106-107
 - princípios básicos do diagnóstico, 99
 - prognóstico, 107-108
 - tipo 1, 99
 - tipo 2, 99
 - tratamento, 104-106
- Síndrome maligna neuroléptica, 111
- Síndrome *milk-alkali*, 43, 45, 63
- Síndrome nefrítica
- achados clínicos, 214-215
 - aguda, 260
 - complicações, 215
 - considerações gerais, 214
 - diagnóstico diferencial, 215
 - patogênese, 214
 - prevenção, 214
 - princípios básicos do diagnóstico, 214
 - prognóstico, 215-216
 - tratamento, 215
- Síndrome nefrótica (SN), 13, 23, 26, 66, 231, 252, 263
- achados clínicos, 211-212
 - complicações, 212-213
 - considerações gerais, 20, 211
 - diagnóstico diferencial, 212
 - patogênese, 20, 211
 - prevenção, 211
 - princípios básicos do diagnóstico, 20, 211
 - prognóstico, 214
 - terapia com DAINE, 142
 - tratamento, 21, 213-214
- Síndrome nefrótica de lesão mínima (SNLM), 222
- Síndrome urêmica hemolítica (SUH), 93, 328
- achados clínicos, 288-289
 - considerações gerais, 288
 - diagnóstico diferencial, 289-290
 - princípios básicos do diagnóstico, 288
 - tratamento, 290-291

- Síndrome urêmica, manifestações clínicas e laboratoriais da, 150q
 Síndromes coronárias agudas, na DRC, 167
 Síndromes de má absorção, 66
 Síndromes de neoplasia endócrina múltipla (tipo 1 ou 2), 61
 Síntese de prostaglandina (PG), 139-140
 localizações anatômicas de, 141f
 na fisiologia renal, 140
 Sistema de recirculação absorvente molecular (SRAM), 105, 462
 Sistema renina-angiotensina (SRA), 301
 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), 134q, 143, 146, 260, 360-361
 Smad6, 72
 Sódio, excreção fracional de, 4, 7, 14, 17
 Solução de Shohl (citrato de sódio), 54
 Soluções coloidais, 103
 Soluções de bicarbonato, 460
 Soluções de fosfato de sódio orais (SFSO), 325
 Soluções de reidratação oral (SRO), 10, 11q
Staphylococcus aureus, 322, 329, 446
Staphylococcus epidermidis, 446
Staphylococcus saprophyticus, 329
Streptococcus aureus, 262-264
Streptococcus bovis endocarditis, 262
Streptococcus epidermidis, 264
Streptococcus viridans, 262
Streptococcus zooepidemicus, 259, 261
 Substituição de fosfato, 65q
 Sucção nasogástrica, 35, 38
 Sulfametoxazol-trimetoprima (TMP/SMX), 131, 273, 331-332, 334, 410
 Sulfassalina, 315q
 Sulfinpirazona, 315q
 Sulfonamidas, 93, 125, 315q
 Sulindaco, 315q
 Suplementação de ferro, para anemia de DRC, 157-158
 Suplementação de sódio, 132
 Supressor do tumor de Wilms (WT1), 223
- Tabagismo e síndrome de Goodpasture, 255
 Tabletes de Neutraphos, 78
 Tacrolimo, 40, 227, 238, 245, 324
 Talassemia, 159
 Talidomida, 283
 Tamoxifeno, 117
 Taquiarritmias, 80
 Taquicardia, 103
 Taquifilaxia, 63
Tat, 298
 Taxa de filtração glomerular (TFG), 1, 83, 92f, 354
 desnutrição e, 182, 183f
 diminuições subclínicas em pacientes com NIC, 116
 e ácido aristolóquico, 325
 e DRC, 149
 e lesão renal aguda (LRA), 89
 efeito de hiperosmolalidade intratubular, 114
 efeitos da angiotensina II, 91
 formação de cristal intratubular e, 119
 na acidose metabólica, 48
 na alcalose metabólica, 43
 na NM, 230
 nefropatia induzida por lítio, 324
 no cálculo de carga de HCO_3 , 50
 observada em DDIM, 284
 terapia com DAINE, 142, 142f
- Taxa de sedimentação eritrocitária (ESR), 212
 Teicoplanina, 315q
 Tenofovir, 130
 Teofilina, 115
 Teoria da vasodilatação arterial periférica, 18
 Terapia anti-hipertensiva, 391
 Terapia antiplaquetária e anticoagulante, 253
 Terapia citotóxica, 70
 Terapia com calcitrol oral, 178
 Terapia com eritropoietina, para anemia de DRC, 158
 resistência à, 159
 Terapia com glicocorticoide, 64
 Terapia com interferona- α , 117, 253
 Terapia com lipídio, 199-200
 Terapia com melfalano e prednisona, 283
 Terapia com varfarina, 295
 Terapia de hidratação intravenosa, 121
 Terapia de reposição de água, 31
 Terapia de reposição renal (TRR), 54, 95, 97, 117, 131
 nos idosos, 512-515
 Terapia de reposição renal contínua (TRRC), 96-97
 complicações, 453
 considerações gerais, 453
 tratamento
 considerações clínicas, 456-461
 inovações técnicas, 462
 modalidades, 453-456
 Terapia HAART, 300-301
 Terapia HCl, 44
 Terapia imunossupressora, para MN, 235-240
 Terapia tocolítica intravenosa, 38
 Terazosina, 371
 Terceiro espaçamento de líquidos, 1
 Terlipressina, 104-105
 Teste de ácido sulfossalicílico (ASS), 6
 Teste de anticorpo “falso positivo”, 285
 Teste de atividade da renina plasmática estimulada pelo captopril, 364
 Teste de equilíbrio peritonal (TEP), 445
 Teste de privação de água, 29
 interpretação, 30q
 Teste de retenção de magnésio, 81
 Teste VDRL, 294
 Testes de função renal, para hipertensão, 354
 Tétano, 67, 72
 Tetraciclina, 315q
 Ticlopidina, 291
 Tioradazina, 26q
 Tireotoxicose, 36
 Títulos antiestreptolisina O (ASO), 215, 260
 Títulos do fator reumatoide seroso, 260
 Tobramicina, 126
 Tolmetina, 315q
 Tomografia computadorizada (TC), 4, 152, 165, 283, 322, 333, 372, 408
 Tomografia computadorizada espiral, 147
 Tomografia computadorizada por feixe de elétrons (TCFE), 165
 Torsemida, 14
 Toxicidade do aminoglicosídeo, 150
 Toxicidade, de aminoglicosídeos, 125-126
 Toxina bacteriana como a Shiga, 288
 Toxinas urêmicas, 182, 184
 Transferrina, 211
 Transgene HIV, 298
 Transplante de células tronco, 283
 Transplante de fígado, 20, 106

- Transplante de HCO_3 , 46, 47f
 Transplante de rim, 254, 351, 491
 Transplante renal, 273
 complicações
 complicações cirurgias e urológicas, 473-474
 complicações infecciosas, 474-476
 função de enxerto retardada (FER), 469-472
 rejeição do aloenxerto, 472-473
 considerações gerais
 avaliação do doador, 466-469
 avaliação do receptor, 463-466
 tratamento
 fármacos imunossupressivos, 477-480
 imunossupressão para transplante, 480-482
 interações fármaco-fármaco, 480, 481q
 modelo de três sinais de respostas aloimunes, 477
 Transtornos de contração múltipla. *Ver* Rabdomiólise
 Transtornos no equilíbrio de magnésio
 considerações gerais, 79-80. *Ver também* Hipermagnesemia;
 Hipomagnesemia
 Tratamento com antagonista do receptor de antimineralocorticoide, 15
 Tratamento com estrogênio e progesterona, no câncer de mama, 64
 Tratamento com valsartana, 206
 Tratamento não farmacológico, para DRC
 atividades físicas, 204
 papel da restrição de proteína alimentar, 204-205
 Tratamento utilizando desferroxamina (DFO), 180
 Tremor, 80, 151
 Tremores, 57
 Triantereno, 38, 45, 125, 315q
 Trifosfato de adenosina (ATP), 70
 produção, 50
 Trimetoprima, 1, 334
 Tris (hidroximetil) aminometano (THAM), 54
 Trombocitopenia, 288, 293, 295, 317, 413
 Trombocitose, 39, 284
 Trombose, 212
 na FSGS, 226
 Trombose da veia renal, 212
 Trombose do seio sagital, 218
 Trombose microvascular, 294
 Trombose venosa profunda, 212, 218
 Tromboxano A_2 (TXA_2), 140
 Troponinas cardíacas, 164
 Troponinas, 164
 TRPC6, 223
 Tuberculose, 62, 175
 Túbulo contornado proximal (TCP), 131
 Tumores produtores de catecolamina, 370
 Tumores secretores de corticotropina ectópica, 369
 Turgor de pele, 8
Turnover alto de doença óssea renal, 170-172

 UDP-N-acetil- -D-galactosamina: gene polipeptídeo-N
 acetilgalactosaminiltransferase 3 (GALNT3), 70
 Ultrafiltração, 18
 Ultrafiltração contínua lenta (UFCL), 97, 456
 Ultrassom Doppler duplo, 147, 152, 363
 Ultrassom renal, 120
 Ultrassom transretal (TRUS), 336
 Ultrassonografia, 326
 Ultrassonografia renal, 4, 4q
 Urato oxidase, 122

Ureaplasma urealyticum, 329
 Uremia, 9, 115, 182, 261
 Uremia aguda, 98
 Ureterogramas retrógrafos, 147
 Ureteropielogramas anterógrados, 147
 Urianálise
 análise da pedra, 346
 APSGN, 260
 avaliação de pacientes com ARF devido à TLS, 119-120
 e padrões de achados, 4
 em paciente NIC, 116
 exame microscópico, 4
 IgAN, 242
 índices, 4
 interpretação, 3q-4q
 na síndrome nefrótica, 212
 nefronofitase e doença cística medular, 419
 nefropatia epidêmica, 317
 para a síndrome nefrótica, 214-215
 para FSGS, 224-225
 prostatite bacteriana aguda, 335-336
 toxicidade de aciclovir, 129
 Urografia excretora, 420
 Urografia intravenosa (IVU), 341-342
 Urografia por ressonância magnética (URM), 147
 Urolitíase, 131
 Urolitíase induzida por indinavir, 131
 Uropatia obstrutiva, 152
 achados clínicos, 146-147
 complicações, 148
 considerações gerais, 146
 diagnóstico diferencial, 147-148
 dilatação do trato urinário como obstrução, 148
 durante a gravidez, 147-148
 e pedras, 147
 etiologias, 147q
 nas mulheres, 147
 prevenção, 146
 princípios básicos do diagnóstico, 146
 sinais e sintomas, 146
 tratamento, 148
 Urosepse, 332
 Uvéite, 326

 Valdecóxibe, 139
 Valores da PS sistólica no manguito de braço, 380-381
 Valproato de sódio, 315q
 Vancomicina, 127, 263, 315q
 determinação da dose em adultos, 128q-129q
 Varfarina, 315q
 Varizes esofágicas e/ou gástricas, 412
 Vasculite, 252
 Vasculite crioglobulinêmica, 268
 Vasculite do grande vaso, 265
 Vasculite do pequeno vaso pauci-imune, 247
 Vasculite do vaso pequeno (VVP), 265
 Vasculite leucocitoclástica sistêmica, 246-247
 Vasculite leucocitoclástica, 302
 Vasculite mesentérica, 304
 Vasculite por hipersensibilidade, 247
 Vasculite sistêmica associada ao anticorpo citoplasmático
 antineutrofílico (ANCA), 255, 257
 Vasculite sistêmica, 302

- Vasculites, 2q
 achados clínicos, 269-270
 complicações, 270-272
 considerações gerais, 265-268
 diagnóstico diferencial, 270
 nomes e definições de, 266q
 patogênese, 268
 princípios básicos do diagnóstico, 265
 prognóstico, 274-275
 risco de relapso, 275
 tratamento, 272-274
- Vasculites de vaso de tamanho médio, 265-266
- Vasculitides dos vasos pequenos, 267-268
- Vasoconstrição renal, 101
- Vasoconstrição renal induzida por adenosina, 115
- Vasoconstritores, 100
- Vasopressores, 91-92
- Vasospasmo cerebral, 56
- Veia jugular, 12
- Venipuntura, 39
- Ventilação alveolar, 46, 55
- Ventilação mecânica intermitente sincronizada (VMIS), 56
- Verapamil, 359, 395
- Vertigem, 55-56
- VHB pediátrico crônico, 309
- Vif, 298, 299
- Vincristina, 26q
- Virologia do vírus da hepatite B, 308
- Virologia do vírus da hepatite C, 302
- Virulência bacteriana, 338
- Vírus da hepatite B, 130
- Vírus do Epstein-Barr (EBV), 320, 326
- Visão borrada, 57
- Vitamina A, 196
- Vitamina B₆, 181, 191
- Vitamina C, 181
- Vitamina D, 60-61, 79
 análogos, 159
 deficiência, 66, 74, 184, 212
 esteróis, 178-179
- proteína ligante, 211, 213
 raquitismo refratário, 74-75
- Vitamina E, 196, 227, 443
- Vitamina K, 196
- Vitaminas solúveis em água, 182
- Volume de líquido extracelular (LEC), distúrbios de, 7
 azotemia pré-renal, 9
 contração com altos níveis de renina e aldosterona, 38
 distúrbios edematosos, 11
 e ingestão de NaCl dietético, 8
 e sinais de resistência diurética, 15
 e turgor diminuído, 8
 em crianças e tratamento, 10q
 hiperaldosteronismo secundário e, 37
 hipovolemia, 8-11
 impacto de concentrações de magnésio no soro, 79
 impacto de mudanças na frequência de pulso e na pressão arterial, 9
 impacto sobre o rim, 9
 impactos de ingestão de sal, 33
 manifestações clínicas, 9
 rotas de perdas, 8
 sintomas de, 8
 soluções de reidratação oral (SRO), 11q
 translocação de potássio, 32
- Volume de líquido intersticial, significância, 11
- Volume de sangue arterial efetivo (VSAE), 7
- Vômitos, 23, 25, 35, 38, 42-43, 124, 129, 151, 332, 443
- Voriconazol, 132
- Vpr, 298-299
- Vpu, 298-299
- Western blotting*, 256
- WNK1, 370
- WNK4, 370
- Zaroxilin®, 17
- Zinco, 181
- Zoledronato, 65q